



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL BENCIMIDAZOL CON
PROBABLE ACTIVIDAD IXODICIDA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN QUÍMICA

PRESENTA:

FRANCISCO JAVIER HERRERA BRITO



MÉXICO D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: MARTHA EUGENIA ALBORES VELASCO

VOCAL: Profesor: ANA ADELA SANCHEZ MENDOZA

SECRETARIO: Profesor: BLAS FLORES PEREZ

1er. SUPLENTE: Profesor: DANIEL MENDEZ ITURBIDE

2° SUPLENTE: Profesor: BEATRIZ QUIROZ GARCIA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 201, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, EDIFICIO B, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

M. EN C. BLAS FLORES PEREZ

Asesor

M. EN C. MARGARITA ROMERO AVILA

Supervisor Técnico

FRANCISCO JAVIER HERRERA BRITO

Sustentante

AGRADECIMIENTOS.

A la **Facultad de Química, UNAM** por darme la mejor formación profesional y crear en mí una persona con un enfoque más creativo, motivante y profundo de la aplicación de la química.

A la **USAI** y **CINVESTAV** por el tiempo, el profesionalismo y la realización de las pruebas necesarias para la caracterización de mis compuestos.

Blas; muchas gracias por la amistad, la confianza, y todos los buenos momentos a lo largo de mi estadía en el lab. 201. Gracias por ser un buen tutor y un buen amigo.

Mago, muchísimas gracias por tu paciencia, enseñanza, tiempo, dedicación y buenos momentos para la realización y culminación de este trabajo. Eres una gran persona, amiga y maestra. GRACIAS.

A tod@s los integrantes del **laboratorio 201** por su poca o mucha aportación en la realización de esta tesis.

DEDICATORIAS.

A mi madre: Gracias por tu apoyo constante, por tus consejos, por tu tiempo, por tu sacrificio, por tu risa y tu llanto, por tus desvelos, por tu esfuerzo, por llenar y agrandar el significado de madre, de amiga, de hermana. Mamá gracias por existir y regalarme esas alas de superación y éxito y libertad.

A mi padre: Gracias por los mejores consejos en los mejores momentos de mi vida, por enseñarme a superar los retos de la manera más inteligente. Te recordare siempre; eterna vida en los sueños y memorias. Gracias padre, mi genio favorito.

A David: Thanks a lot for all the effort and support you gave to my family and me, and for always looked out and bring us back that unique fire in our family and home.

A mis hermanas: Grace y Mariann; gracias por siempre darme los mejores consejos, por escucharme, ayudarme y confiar siempre en mí, por enseñarme mis errores y ayudar a superarlos, les agradezco profundamente tenerlas en mi vida.

A mi sobrino: Ivan Alexander, gracias por ser la principal motivación de este trabajo. Te adoro Chaps.

A mis amigos:

- Gracias administradores (Betin, Erick y Jos) por enseñarme la definición de amistad y su apoyo constante desde aquellos tiempos preparatorianos.
- A mis Químicos (Angela, Mabel, Humberto y Fernando), gracias por la dinámica y flexibilidad de la enseñanza en la carrera y vida. Por ser protagonistas en los momentos más importantes de mi vida y por las mejores clases de la carrera.
- A mis oldies but goodies (Alberto, Jessica, Luis, Itzhel, Alex, Aldo) gracias por su presencia, apoyo, consejos, y excelentes momentos a lo largo de mi carrera.

ÍNDICE

1. Introducción

2. Antecedentes

2.1. Historia

2.2. La garrapata

2.3. Efecto directo

2.3.1. Parálisis por mordedura de garrapata

2.3.2. Daño físico

2.4. Efecto indirecto

2.4.1. Vector de patógenos

2.5. Resistencia

2.6. Ixodicidas sobresalientes

2.6.1. Arsénicos

2.6.2. DDT y piretroides

2.6.2.1. Piretroides

2.6.2.2. DDT y análogos

2.6.3. Lindano

2.6.4. Diazinón

2.6.5. Formamidinas

2.6.5.1. Actividad biológica y usos

2.6.5.2. Síntesis de Formamidinas

2.6.6. Amitraz

2.6.7. Bencimidazol

2.6.7.1. Productos naturales del bencimidazol

2.7. Actividad biológica y derivados del bencimidazol

2.7.1. Agentes antibacteriales y antifúngicos

2.7.2. Agentes antihelmínticos

2.7.3. Agentes antirretrovirales

2.7.4. Antiinflamatorios y antiulceras

2.7.5. Agentes citotóxicos y antitumorales

2.7.6. Agonistas y antagonistas de enzima/receptores

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

3.2. Objetivos particulares

4. Discusión de resultados

4.1. 1-(bencimidazol-1-il)propan-2-ol

4.2. 1-(2-(piridin-2-iloxi)propil)bencimidazol

4.3. 1-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)bencimidazol

4.4. 1-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)bencimidazol

4.5. 1-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)bencimidazol

4.6. 1-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-bencimidazol

5. Conclusiones

6. Sección Experimental

6.1. Reactivos

6.2. Equipos

6.3. Síntesis de productos

6.3.1. Síntesis del compuesto 1

6.3.2. Síntesis del compuesto 2

6.3.3. Síntesis del compuesto 3

6.3.4. Síntesis del compuesto 4

6.3.5. Síntesis del compuesto 5

6.3.6. Síntesis del compuesto 6

7. Referencias

8. Anexo

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas aromáticos imidazol y bencimidazol son sistemas clave en la naturaleza, (como el aminoácido histidina, la adenina que forma parte de la vitamina B12, un componente esencial del ADN, la histamina, la biotina, etc.) y en productos farmacéuticos, agroquímicos y veterinarios como cimetidinas (tagamet), azomicina, metronidazol, misonidazol, clotrimazol, tiabendazol, y benomil por nombrar algunos. Es tal su importancia médica que alrededor de 1/3 de las páginas del Compendio de drogas en el volumen 6 de la Química Comprensiva Medicinal contiene unidades de imidazol y bencimidazol. Otros usos importantes de estos sistemas incluyen productos poliméricos de alta temperatura y colorantes.

Entre los problemas sanitarios que afectan a la ganadería mexicana, destaca por su importancia la garrapata *Boophilus Microplus*, ectoparásito que incide seriamente sobre la economía pecuaria, por los daños que ocasiona a los animales infestados, no solo por lo que se refiere a su acción patógena intrínseca, sino también a su capacidad de transmitir agentes de enfermedades. Es por ello que a lo largo de la historia se ha intentado desarrollar diversos tipos de ixodicidas, pero la garrapata siempre ha desarrollado una resistencia genética a cada uno de estos pesticidas; ésto se debe en parte por el uso excesivo del pesticida y por la evolución genética intrínseca del artrópodo. Se denomina ixodicida refiriéndose específicamente a pesticidas de garrapatas *ixodidae* (de cuerpo duro).

Entre los tipos de pesticidas más importantes se encuentran compuestos arsénicos, ciclodienos clorados, DDT, organofosforados, carbamatos y amidinas, sin embargo cada uno de éstos ha perdido su eficiencia. El Amitraz, perteneciente al grupo de amidinas es el ixodicida actualmente usado a nivel mundial, a pesar de que en varios países ya se ha reportado la existencia y el aumento de resistencia.

Se denomina **resistencia a los pesticidas** a la habilidad de una población de parásitos para tolerar dosis de tóxicos que serían letales para la mayoría de individuos en una población normal (susceptible) de la misma especie. Esta resistencia es una respuesta genético-evolutiva de las poblaciones de garrapatas expuestas a un estrés ambiental severo continuo, como es la aplicación frecuente de un producto.

Respecto a los ixodicidas, evitar el desarrollo de cepas resistentes es muy complejo y lento, ya que el territorio abarcado y la velocidad de migración son enormes, por lo que el trabajo se debe enfocar al uso de mecanismos encaminados a “**retrasar la presencia**” de cepas resistentes y el desarrollo de nuevos ixodicidas.²

Considerando que estos ectoparásitos son causantes de pérdidas económicas altísimas al bajar la producción de leche, por mortalidad y enfermedades del ganado, nuestro grupo de trabajo ha venido desarrollando síntesis de compuestos que comprenden una nueva generación de sistemas orgánicos heterocíclicos con probable actividad ixodicida

En particular esta tesis trata de la obtención de compuestos derivados del bencimidazol, heterociclo muy conocido por sus propiedades antibacterianas y antifúngicas. Se obtuvieron 5 derivados del bencimido propanol con rendimientos totales de moderados a buenos. Los intermedios y productos finales se enviaron a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia para su evaluación como ixodicidas. Toda vez obtenidos los resultados, se harán modificaciones a la estructura del compuesto líder a fin de aumentar la actividad y disminuir su toxicidad.

2. ANTECEDENTES

2.1 HISTORIA

La historia de los ixodicidas comienza en Australia en 1937 con derivados de arsénico, extendiéndose en 1950 a los ciclodienos clorados, en 1954 al DDT, y en 1964 a los organofosforados y carbamatos. En México, desde 1981 se identificaron poblaciones de garrapatas resistentes a los organofosforados y organoclorados, en áreas tropicales bajas del Golfo de México, de la península de Yucatán y de la zona conocida como Las Huastecas, por lo que se permitió el uso de piretroides y amidinas. El ixodicida sintético de mayor uso tiene el nombre comercial de Amitraz y corresponde al grupo de amidinas. En 1993 aparecieron poblaciones resistentes a piretroides en Soto la Marina, Tamaulipas y Emiliano Zapata, Tabasco³; por lo que se recomendó el uso del Amitraz. Cinco años después; en 1998 ya se habían confirmado casos de resistencia al Amitraz en más de 13 estados. En 2002 se notificó la resistencia al Amitraz en Tabasco en la cepa “San Alfonso” la cual también presentó resistencia a organofosforados y piretroides y desde el año 2005 se descubrió que ya no tenía la misma eficiencia y que más del 70% de las garrapatas en algunos estados de la república ya habían adquirido una resistencia a éste.

Como consecuencia de esta problemática, en 1993 se crearon normas para la divulgación de la identificación de focos de resistencia de las garrapatas *Boophilus* spp a productos de las familias de los organofosforados y piretroides en zonas de producción de San Luis Potosí, Veracruz y Tabasco. Una de ellas fue la NOM-006-ZOO-1994⁴ que tiene por objeto establecer los métodos de prueba y los parámetros de efectividad biológica que deben cumplir los ixodicidas para uso en bovinos. También menciona su uso en medicina veterinaria, cuya finalidad deberá ser el control de la garrapata *Boophilus* spp. y/o *Amblyomma* spp. en ganado bovino, por lo que todo compuesto que pretenda la aprobación oficial ante la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, será objeto de esta norma independientemente de su presentación, familia química y formulación.

El problema radica en que se puede propagar en zonas de control, erradicación o libres, lo que provocaría serias consecuencias en el combate químico del ectoparásito con el correspondiente impacto en la economía de los productores y en la exportación de ganado en pie hacia otros países. Estos ectoparásitos hematófagos infectan al ganado y provocan disminución en la producción de carne y leche, muerte en ganado y una gran cantidad de animales improductivos.

También se desarrolló la norma NOM-019-ZOO-1994⁵ que establece los procedimientos, actividades, criterios, estrategias y técnicas para el control y erradicación de las garrapatas del género *Boophilus* spp.

2.2 LA GARRAPATA

Las garrapatas pertenecen a la división de artrópodos, que es la mayor colección de criaturas del orden *acarina* ó *acari*. Las garrapatas se dividen en dos grupos: *Argasidae* (garrapata de cuerpo suave) e *Ixodidae* (garrapata de cuerpo duro). Existen alrededor de 713 especies del genero *ixodidae* las cuales se alimentan de sus huéspedes por tiempos prolongados, desde varios días hasta semanas, dependiendo del factor de la etapa de vida, tipo de huésped o especie de garrapata. Se alimentan insertando mandíbulas bucales dentro de la piel del huésped, evadiendo su detección administrando una verdadera farmacopea salivar constituida de antiinflamatorios, analgésicos, antihistamínicos, y anticoagulantes. El crecimiento de la superficie externa de las garrapatas *ixodidae*, crece en relación a la capacidad de acomodar grandes cantidades de volumen de sangre ingerida, la cual, en adultos, llega a pesar de 200 a 600 veces su cuerpo no alimentado.⁶



Figura 1: Fotomicrografía de una garrapata *ixode scapularis*, vista dorsal. La ampliación muestra una vista ventral del aparato bucal con el hipostoma puntiagudo y las extremidades de palpar en los extremos.

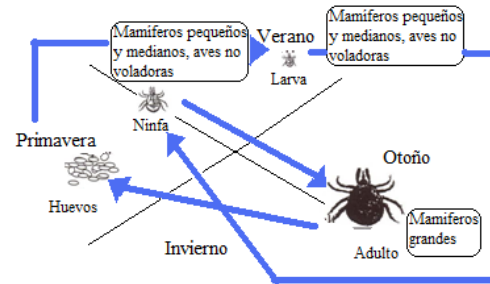


Figura 2: Ciclo de vida de *Boophilus* spp. Los 4 estados son huevo, larva, ninfa, y adulto. Los huéspedes principales para cada estado están indicados en los cuadros de texto.

Algunas consecuencias de las garrapatas son pérdidas económicas importantes por muerte de ganado y simultáneamente, efectos adversos en el ganado huésped, como la parasitación y transmisión de varios agentes patogénicos como ningún otro grupo de artrópodos. Las garrapatas son los principales ecto-parásitos del ganado en las regiones tropicales y sub-tropicales. En la mayoría de los casos, estas pérdidas son consecuencia de la transmisión de protozoarios (*Teileriosis* y *Babesiosis*), bacterias *rickettsia* (*Anaplasmosis*) y muerte del ganado por causas virales. Las especies de garrapatas que causan la mayor cantidad de muertes son *Hyalomma*, ***Boophilus***, *Rhipicephalus* y *Amblyomma*.⁷

Existen varias maneras para controlar las garrapatas, pero cada una de ellas tiene sus deficiencias. El control químico de acaricidas ha sido considerado uno de los mejores métodos, pero puede presentarse el fenómeno de resistencia de las garrapatas al acaricida, que permanezca como residuo químico en comida y ambiente, y la dificultad de obtener una cepa de garrapata resistente para todo el sistema de investigación.

El problema principal es la resistencia generada tanto directa como indirectamente de las garrapatas *Boophilus Microplus* y *Boophilus annulatus*, la primera genera una disminución severa en la producción bovina del país y del

mundo, así como secuelas en el animal como Babesia Bovis, Babesia Bigemina y Anaplasma Marginale.

La resistencia de Boophilus Microplus a los ixodicidas actuales se ha convertido en un problema creciente, los ixodicidas pierden su eficiencia con mayor rapidez en menor tiempo. A continuación describiremos a mayor detalle los efectos por los cuales se da una alta mortalidad en el ganado y como la garrapata es la causante de éstos directa e indirectamente.

2.3 EFECTO DIRECTO

2.3.1 Parálisis por mordedura de garrapata

Se da por la inyección de una toxina de algunas garrapatas mientras se alimentan creando una parálisis motriz. Este tipo de efecto se presenta comúnmente en el invierno tardío y verano, cuando las garrapatas adultas están activas, pero puede ocurrir en cualquier época si el clima es húmedo y caliente.⁶

2.3.2 Daño físico

Ya que las garrapatas están adheridas en grandes proporciones, causan daño físico al bovino, entre éstos se destaca la pérdida de peso, irritación y serios daños cutáneos, el daño directo se ve reflejado en la pérdida de sangre por la alimentación de la garrapata.



Figura 3: El caso de un bovino severamente infectado mostrando ninfas adultas alimentándose

2.4 EFECTO INDIRECTO

2.4.1 Vector de patógenos

Ésta es la principal causa de los decesos en el ganado, los cuales transmiten patógenos al alimentarse. Algunas de estas enfermedades son Babesiosis, Anaplasmosis, Theileriosis e Hidrocarditis. Generalmente las garrapatas se vuelven infectables con el organismo causante de las muertes al alimentarse de huéspedes ya enfermos. Después el organismo puede ser transmitido de etapa a etapa en la garrapata (un ejemplo es *Theileria Parva* transmitida por *Rhipicephalus Appendiculatus*) o de la garrapata hembra por medio del huevo a la larva, lo que provoca un aumento en el factor de miles al potencial del vector. De esta forma cuando la siguiente etapa o generación se alimenta de un huésped pasará la enfermedad causante del deceso. Estas enfermedades generalmente afectan la sangre y/o el sistema linfático. La garrapata *B. Microplus* afecta económicamente la producción de ganado al transmitir los patógenos causantes de Babesiosis y Anaplasmosis.⁶

2.5 RESISTENCIA

Se han investigado arduamente los diferentes procesos por los cuales las garrapatas de especie *Boophilus Microplus* han obtenido progresivamente y en menor tiempo una mayor resistencia a los acaricidas a los que han sido expuestos. El evitar o aminorar esta resistencia, es el enfoque principal de muchas investigaciones.

Esta resistencia se da por tres vías: **la genética, biológica/ecológica y operacional.**⁸

a) La vía *genética* está acompañada por factores como frecuencia y número de genes de resistencia, su dominancia y penetración, expresión e interacciones de los genes, historia de la selección con otros insecticidas, magnitud de la integración del genoma resistente con los factores de la capacidad biótica entre otros.

b) La vía *biológica/ecológica* se da principalmente de acuerdo a la siguiente clasificación:

- **Biológicos:** duración de la generación, descendencia por año, monogamia/ poligamia, partenogénesis y de comportamiento.
- **Ecológicos:** aislamiento, movilidad, migración, sobrevivencia fortuita y refugio.

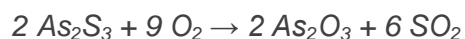
c) Vía *operacional*, se refiere principalmente a la naturaleza del ixodicida, relacionando su química y formulación. La aplicación se relaciona más con el umbral, el estado biológico y el modo de realizar ésta. También depende de la región ecológica, la especie a combatir y la eficacia residual del ixodicida.

2.6 IXODICIDAS SOBRESALIENTES

2.6.1 Arsénicos

La palabra arsénico se ha convertido en un sinónimo de la palabra veneno. Uno de los primeros casos documentados de envenenamiento por arsénico sucedió en el año 55 D.C. donde Britannicus envenenó a Nero para asegurar el trono romano.⁹ Este polvo se usaba como veneno por ser accesible, de bajo costo y por el hecho de que el As_2O_3 es inodoro e insípido.

El óxido de arsénico (III) o trióxido de arsénico, es el principal precursor de otros compuestos de arsénico. El trióxido de arsénico se puede generar por diferentes rutas de síntesis, incluyendo la oxidación (combustión) del arsénico ó minerales de arsénico, en el aire.



Los usos de los diferentes compuestos del arsénico han cambiado con el tiempo, dada la alta toxicidad que éstos presentan. Aproximadamente el 90% del arsénico usado es como preservador de madera, muy poca cantidad es usado para la obtención de productos químico-agrícolas (insecticidas, herbicidas, alguicidas, y estimulantes para el crecimiento de plantas y animales), producción de vidrio y en la industria electrónica.

2.6.2 DDT y Piretroides

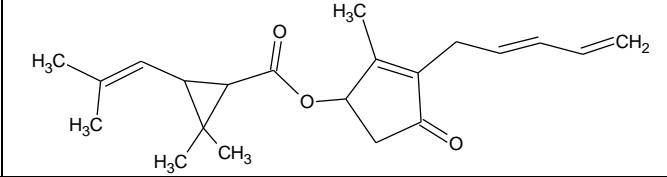
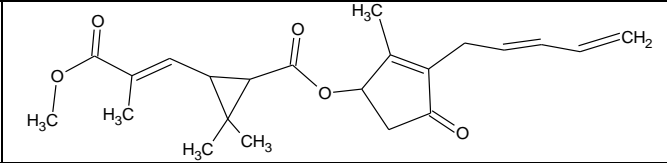
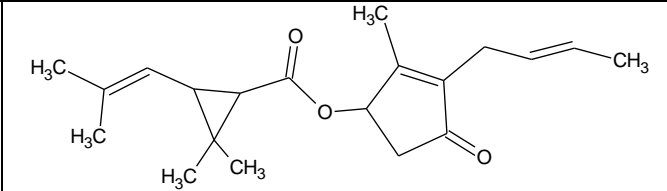
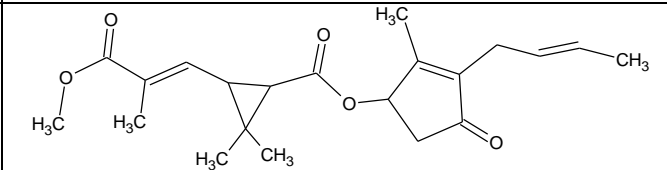
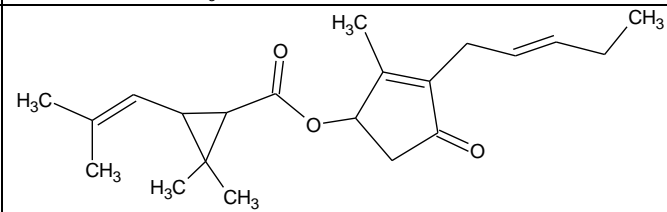
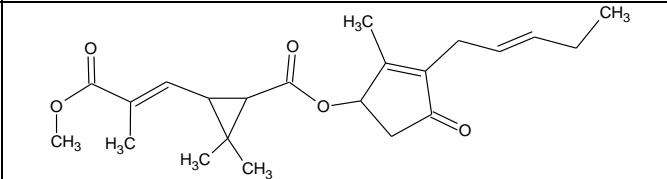
El DDT y los piretroides han sido por mucho los pesticidas de mayor importancia. De acuerdo a su modo de acción son clasificados en dos tipos.¹⁰ Los del **Tipo 1** incluyen al DDT y sus análogos, y los del **Tipo 2** contienen piretroides sin el grupo ciano y a los piretroides con el grupo α -ciano-3-fenoxibencil alcohol. Entre los mamíferos, se observan pequeñas diferencias al envenenamiento. Los del tipo **1** causan efectos en todo el cuerpo; los del tipo **2** causan salivación e hidrocarditis. Los insectos también muestran diferentes síntomas.

Muchas líneas de investigación sugieren que el DDT y los piretroides reaccionan con el flujo de voltaje del canal de sodio. Los piretroides prolongan el periodo en que los canales de sodio están en estado abierto. Generalmente en el paso de un impulso eléctrico, estos canales se abren y cierran en milisegundos; cuando se sufre envenenamiento, estos canales quedan abiertos y permiten la salida de iones sodio. En el caso del tipo 2 estos canales también se dilatan pero solo por algunos minutos. Los canales de sodio tienen varios sitios de enlace (alrededor de seis) para varias toxinas, y estos pesticidas ocupan precisamente alguno de estos sitios.

2.6.2.1 Piretroides

Los piretroides forman un grupo uniforme de pesticidas, algunos de los cuales se encuentran en la naturaleza, pero la mayoría son compuestos sintéticos derivados de éstos. Los piretroides naturales son obtenidos del piretrum, sustancia que es extraída de las flores de algunas especies de crisantemos. El piretrum está conformado por seis ésteres naturales, a dos de ellos se les conoce como piretrinas, los restantes se denominan cinerinas o jasmolinas.

Tabla 1: Piretrum y derivados a partir del crisantemo

Piretrum I	
Piretrum II	
Cinerina I	
Cinerina II	
Jasmolina I	
Jasmolina II	

El piretrum es tóxico para la mayoría de los mamíferos cuando es inyectado y no tanto cuando se pone en contacto en la piel. Pero en los artrópodos no sucede lo mismo, éste es muy tóxico incluso al estar expuesto sólo en la superficie.

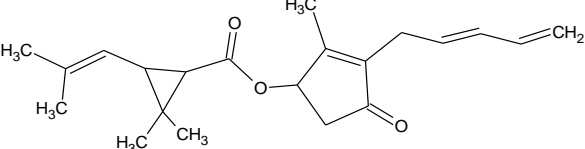
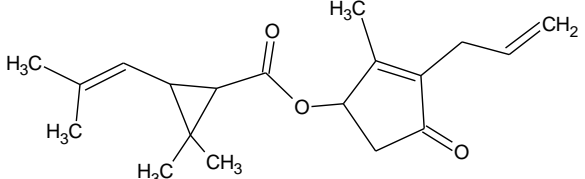
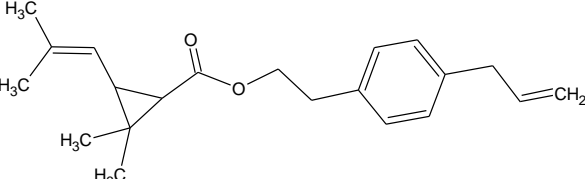
El piretrum fue reconocido en 1820 y usado como un insecticida de acción rápida. La estructura del piretrum fue elucidada en 1924. El piretrum a pesar de sus buenas propiedades pesticidas, es fotosensible, y los compuestos de descomposición son rápidamente oxidados con el aire, lo que ocasiona una rápida detoxicación. Es por ello que se ha intentado estabilizar en emulsiones en aceite y añadiendo aditivos estabilizadores. Conociendo estas propiedades pesticidas se

desarrolló rápidamente una investigación enfocada a piretroides sintéticos con mayor estabilidad y eficiencia tóxica.

El pionero en el desarrollo de estos compuestos fue M. Elliot, quien en 1960¹⁰ junto con sus colaboradores de la “Estación Experimental Rothamstead, UK” realizó una ardua investigación en el mecanismo de acción y la relación existente entre la estructura y la actividad biológica de varios piretroides naturales y sintéticos.

El piretroide sintético más eficiente es probablemente la permetrina, de mayor estabilidad y toxicidad que el piretroide natural. La toxicidad en vertebrados no aumenta con la misma velocidad como sucede para los invertebrados, dándole un grado de selectividad mayor que los piretroides naturales. En la permetrina, los dos grupos metilo fueron sustituidos por átomos de cloro y la cadena inestable fue modificada para impedir su degradación por fotooxidación o por enzimas de insectos. Es muy importante tener presente que hay gran diferencia de actividad biológica entre los diferentes estereoisómeros existentes en los piretroides.

Tabla 2: Secuencia mostrando el desarrollo de piretroides y aumento en toxicidad

Nombre y año de publicación	LD50 $\mu\text{g}/\text{insecto}$	Estructura
Piretrum I 1820	0.33	
Aletrina 1949	0.1	
4-Alilbencilcrisantemato 1965	0.02	

Bioresmetrina 1967	0.005	
Permetrina 1973	0.002	
Deltametrina 1974	0.0003	

2.6.2.2 DDT y análogos

DDT es la abreviación del *p, p*, dicloro-difenil tricloroetano, pertenece a la clase de compuestos difenil alifáticos y es probablemente uno de los primeros que se controló comercialmente por los efectos adversos al medio ambiente.

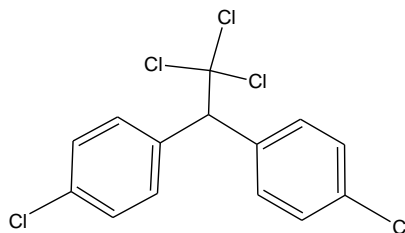


Figura 4 : DDT

El DDT fue sintetizado por Zeidler en 1874, pero fue años más tarde que el grupo del Dr. Müller investigó y descubrió en 1939 su actividad insecticida, por lo cual ganó el premio Nobel de medicina en 1948.¹⁰

Las principales ventajas que se tenían de este insecticida fueron:

- La habilidad de penetrar y concentrar en el sitio de acción.
- Estabilidad adecuada para alcanzar este sitio.
- La habilidad de desprender ácido clorhídrico una vez adherido al sitio de acción.

El tercer punto se pensaba era esencial, pues consideraba que el hidrógeno del etano reaccionaba con uno de los cloros en la posición *para*, pero posteriormente se supo que justamente esos sustituyentes clorados en las

posiciones *para* son importantes en las propiedades tóxicas del DDT, y no se pueden eliminar o mover a las posiciones orto, ya que se pierde actividad biológica. Lo que ahora se sabe es que la forma, el tamaño y la configuración electrónica son los parámetros de importancia y no la reactividad.

Su sitio de acción exacto está en los canales de sodio del axón, prolongando el tiempo de apertura modificando el equilibrio de iones Na^+ , aumentando la actividad nerviosa y provocando contracciones musculares. Hoy se sabe que el DDT actúa de la misma forma que muchos piretroides, aunque no se descarta una posible acción sobre la bomba de sodio.

Müller y otros entomólogos estudiaron varios compuestos análogos del DDT. Uno de los compuestos de mayor interés fue un análogo que tiene dos grupos metoxi (Metoxicloro), lo cual da a la estructura un tamaño y forma similar al DDT.

El metoxicloro es mucho menos estable, y tuvo mucho auge toda vez que se determinaron los efectos tóxicos del DDT. Los grupos metoxi son atacados fácilmente por enzimas oxidativas (enzimas CYP). Los grupos etilo en las posiciones *para* también han sido usados como en el Pertano. El dicofol, un raticida, es otro análogo importante.

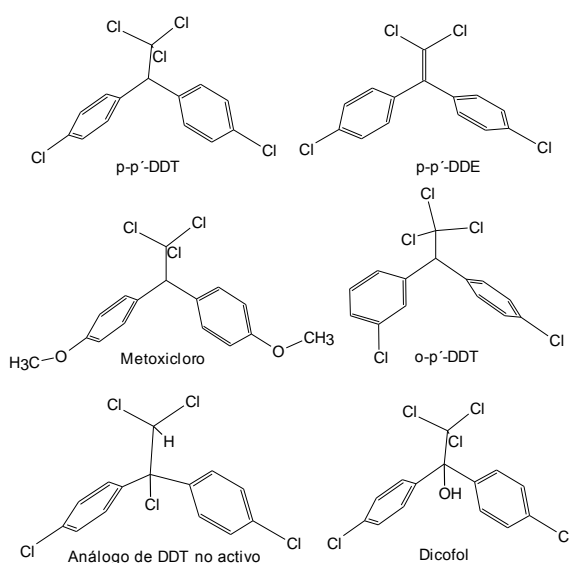
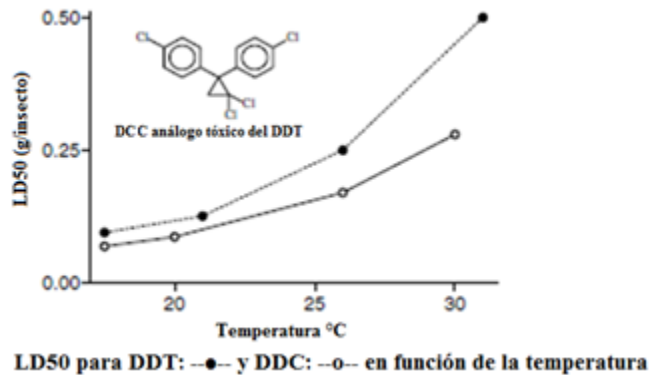


Figura 5: Análogos más importantes del DDT

Es importante mencionar que el DDT y sus análogos incrementan su toxicidad al aumentar la temperatura. Por ejemplo el DCC (1,1-di-(p-clorofenil-2,2-diclorociclopropano) es raramente tóxico, pero su LD50 aumenta proporcionalmente a la temperatura como se muestra en la tabla siguiente.



Gráfica 1: Relación de dosis letal media para el DDT y DCC en función de la temperatura

2.6.3 Lindano

El lindano pertenece a la clase de los pesticidas organoclorados (OC), uno de los tipos de pesticidas más antiguos y que a la fecha se usan muy poco. Este tipo de pesticida pertenece a la clase de los hexaclorociclohexanos (HCH). El HCH tiene 5 diferentes isómeros alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ) y épsilon (ϵ) y cuatro más se han obtenido pero sólo en trazas. El isómero γ ha sido producido en Estados Unidos desde 1977, pero existen múltiples derivados usados en farmacia e industrialmente.

Las propiedades insecticidas del lindano fueron descubiertas en 1942 en la Industria Química ICI, Inglaterra, aunque ya habían sido sintetizados por Faraday en los inicios de 1825. EL hallazgo se dio en ICI buscando un compuesto para matar al escarabajo del tubérculo nabo. EL HCH se prepara burbujeando gas cloro en benceno e iluminándolo con luz UV. Así el cloro se adiciona a los enlaces doble

del benceno para dar el compuesto no aromático HCH. Sin luz UV los cloros sustituyen a los hidrógenos para dar el compuesto aromático hexaclorobenceno (HCB).

La síntesis de lindano siempre forma estereoisómeros, ya que los átomos de cloro pueden estar en posición axial o ecuatorial. El profesor Hassler de la Universidad de Oslo ganó el premio Nobel por su investigación en las conformaciones de HCH's y otros derivados del ciclohexano. De los 9 isómeros formados, el isómero γ es útil como insecticida, llamado lindano ó γ -HCH. La síntesis da rendimientos de 10-45% del isómero α , 5-12% del β , 3-4% del δ y solo 10-14% del isómero útil γ .

El modo de acción es bloqueando los canales del ácido γ -aminobutírico (GABA), induciendo convulsiones en insectos y seres humanos, también se sabe que afecta en el metabolismo del inositol, ya que el lindano ($C_6H_6Cl_6$) tiene una estructura similar al inositol, interfiriendo en los sitios de acción.¹⁰

2.6.4 Diazinon

Los insecticidas organofosforados han sido de los más utilizados para el control químico de plagas. En 1989 alrededor del 40% de los 6.2 billones de insecticidas en el mercado eran derivados de fósforo (Phillip and McDougall, 1990).¹¹ La toxicidad resultante de estos compuestos se debe a la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (ChE), en el sistema nervioso de los organismos expuestos.

Tres compuestos representan principalmente al grupo de los organofosforados, estos son clorpirifos, fenamifos y el diazinon.

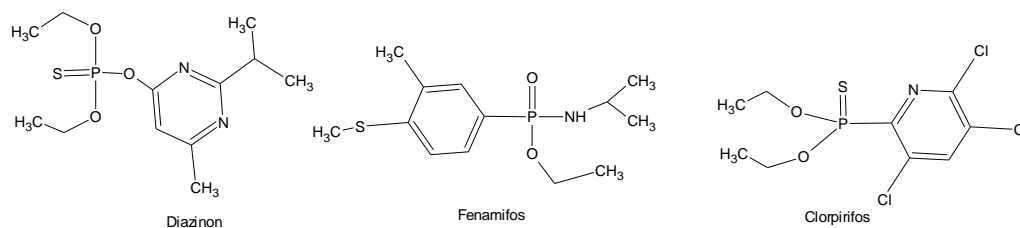


Figura 6: Principales compuestos organofosforados

La mayoría de los pesticidas organofosforados, con sus pocas excepciones, tienen el grupo funcional fosforilo o tiofosforilo ($P=O$, o $P=S$). Su geometría espacial conduce a enantiómeros con el átomo de fósforo actuando como centro estereogénico, por lo que sus propiedades químicas y físicas suelen ser distintas.

El Diazinon es obtenido comercialmente haciendo reaccionar 4-hidroxi-2-isopropil 6-metilpirimidina y el O, O-dietil fosforoclorotioato. Bayer es el principal productor de fenamifos. El amino derivado de fenamifos se produce haciendo reaccionar 3-metil-4-metiltiofenol con cloruro de fosforil¹¹ o un segundo paso ocurre cuando se da el desplazamiento nucleofílico de los átomos cloruro por el etilato de sodio e isopropilamina obteniendo el fenamifos.

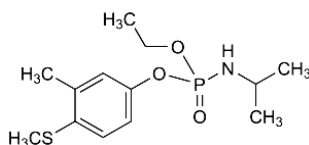


Figura 7:Fenamifos

2.6.5 Formamidas

El interés en las formamidas trisustituidas con la estructura general mostrada en la figura 8, cobró mayor interés en su desarrollo al final de 1950 y a principios de 1960, lo que llevó a encontrar un amplio intervalo de compuestos biológicamente activos útiles.

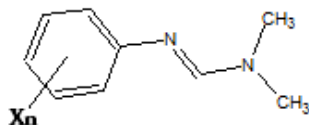


Figura 8

La actividad de estos compuestos presentaban diversas características; como bactericidas y antiprotozoarios, antihelmínticos, fungicidas, herbicidas, insecticidas y acaricidas.¹²

Uno de los compuestos más importantes, el acaricida-insecticida clordimeform, (Figura 9) fue sintetizado por primera vez en 1963 por Schering A. G. en Alemania, en un programa para el desarrollo de materiales herbicidas.

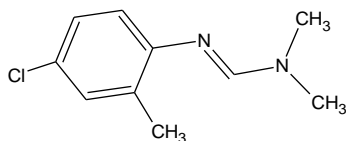
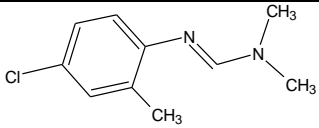
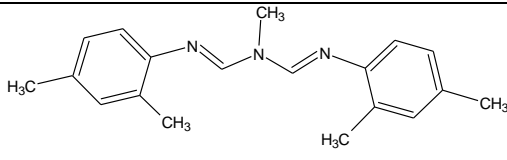
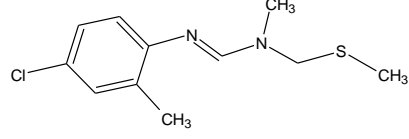
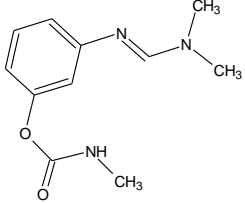
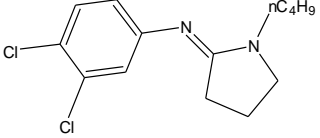
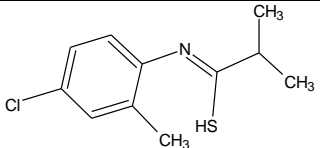
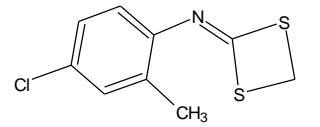


Figura 9

La elección de los sustituyentes en el anillo aromático (2-metil-4-cloro) en la figura 9, estuvo basada en el herbicida conocido MCPA (ácido 2-metil-4-cloro fenoxiacético). El clordimeform se consideró como una de las innovaciones químicas en pesticidas en 1960-1970, lo que derivó a una serie de derivados de amidinas importantes. En la siguiente tabla se muestran algunos ejemplos:

Tabla 3: Formamindinas y pesticidas relacionados

Estructura	Nombre/productor
	Clordimeform
	Amitraz
	H-20013: Hokko
	Formitanato

	Clenpirin
	Clorometiurion
	Ac-84133: Am. Cianamida

El Amitraz (1,3-di-(2,4-dimetilfenilimino)-2-metil-2-azapropano), fue sintetizado en 1969 por la compañía Boots en Inglaterra. El clorhidrato del formetanato, que es tanto arilformamida como carbamato, actúa sobre ratas, moscas, y gran número de pequeños insectos.

2.6.5.1 Actividad Biológica y Usos

Las formamidinas tienen un espectro de actividad biológica único, ya que su modo de acción tóxico es selectivo. Algunos de los organismos sobre los cuales actúa, incluyen un gran espectro de ácaros, fitófagos, insectos y garrapatas, generalmente aquellas que afectan al ganado. Algunas de estas propiedades se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4: Selectividad generalizada de los pesticidas formamidínicos

Organismos sensibles	Organismos insensibles
Ácaros <ul style="list-style-type: none"> • Ácaro Fitofagus • Ácaros Predaceous • Garrapatas 	Invertebrados <ul style="list-style-type: none"> • Mayoría de insectos, incluyendo parásitos, predadores y polinizadores • Arañas
Insectos <ul style="list-style-type: none"> • Lepidópteros (mariposas y polillas) • Hemípteros (pulgones, cigarras y chinches) 	Vertebrados <ul style="list-style-type: none"> • Pescados • Pájaros • Mamíferos

Algunas propiedades únicas que presentan estas formamidinas son la capacidad de excitar ciertos patrones de comportamiento, como una fuerte acción de frenado en alimentación, el clordimeform tiene la útil e inusual propiedad de causar hiperexcitación y desprendimiento de las garrapatas que se están alimentando.

También modifican los patrones de vuelo, copulación y ovoposición en algunas especies de ácaros e insectos como las polillas. Un segundo efecto de estas formamidinas es la acción de esterilización, causando baja producción de huevos y baja tasa de nacimiento de garrapatas y lepidópteros. En algunas especies de insectos estas propiedades de esterilización permanecieron en las generaciones subsecuentes.

Es importante resaltar que en los 70's-80's el uso de las formamidinas se evaluó sobre muchos ácaros que habían desarrollado fuerte resistencia a hidrocarburos clorados, compuestos organofosforados y carbamatos, los cuales eran sensibles, o más sensibles, a los grupos de amidinas.

La relación entre la estructura y su actividad biológica está estrechamente ligada a las diferentes posibles sustituciones en el anillo aromático (figura 10), los compuestos más importantes son el Amitraz con R=2,4-dimetil y el H20013 con R=2-metil-4-cloro

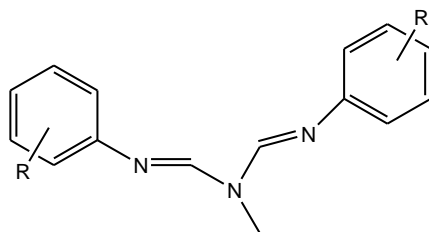


Figura 10

Está demostrado que el cambiar y hacer combinaciones de estos sustituyentes no implica un mayor efecto sobre diferentes especies de ácaros e insectos, a la fecha es aun complicado definir detalladamente el modo de acción y

la explicación de las diferencias en la eficiencia tóxica en función de los sustituyentes.

2.6.5.2 Síntesis de formamidinas

Existen varias rutas disponibles para la formación de N-arilformamidinas, de las cuales solo se mencionan tres, considerando su generalidad y simplicidad (figura 11).

Ruta 1: En esta ruta se hace reaccionar una formamidina sustituida con anilina en presencia de un haluro de ácido (POCl_3 , SOCl_2 , COCl_2). Ésta ruta ha sido ampliamente usada para la síntesis de diversas formamidinas y es la ruta comercial para la síntesis del clordimeform que se mencionó anteriormente.

Ruta2: En esta ruta se calienta una mezcla de arilisocianato con una amida, desprendiendo CO_2 , obteniendo la formamidina deseada.

Ruta3: En esta ruta se hacen reaccionar anilina con ortoformiato de trietilo generando un intermediario de éster formimidico el cual se trata con una amina para obtener la formamidina deseada.

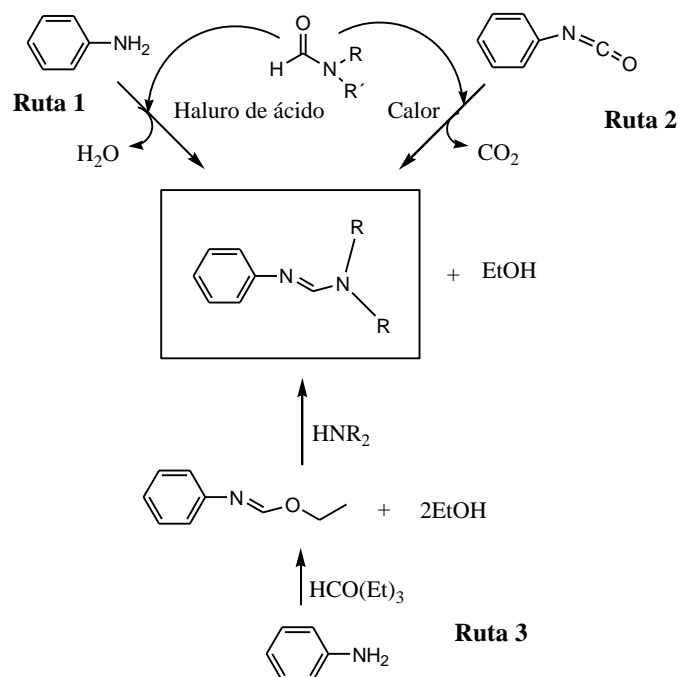


Figura 11: Rutas sintéticas para la obtención de N-formamidinas

2.6.6 Amitraz

El Amitraz fue introducido en Australia en 1975 y se identificó la resistencia a éste en 1980. La cepa resistente al Amitraz fue designada Ulam, en reconocimiento a la primera persona que la caracterizó. En 1992 se encontraron garrapatas en un campo de producción de ganado, cerca de Rockhampton en el centro de Queensland, las cuales mostraron resistencia al Amitraz y a todos los acaricidas de piretroides sintéticos. A estas garrapatas se les designó como "Última Cepa". En ese entonces el único producto disponible era ivermectina, la cual no era usada comúnmente por los granjeros.

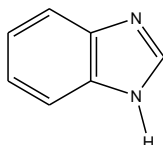
En México, la presencia de la resistencia en cepas de garrapata *Boophilus Microplus* doble resistentes a organofosforados y piretroides a partir de 1993, hizo que las autoridades de Sanidad Animal recomendaran el uso del Amitraz. Siete años después en las regiones de Tabasco y Tamaulipas (donde se presentó por primera vez la doble resistencia) se halló la resistencia al Amitraz.²⁵

El Amitraz tuvo mucho éxito ya que su efecto de acción es muy rápida, es barato, no es dañino para el ser humano, no se retiene en la carne del bovino y se degrada rápidamente en el medio ambiente, pero a causa de todas estas ventajas se le dio un uso excesivo y amplio, regionalmente hablando, lo que aceleró la evolución genética de cepas resistentes. Experimentalmente las causas principales se adjudicaron a una alta frecuencia de uso del Amitraz, al movimiento territorial de garrapatas resistentes y a la evolución genético-específica de las cepas. Se ha estudiado que las hembras son las portadoras del gen dominante de resistencia. Se cree que la resistencia al Amitraz es poligénica y recesiva.⁸

En Australia se encontró que el modo de aplicación es una causante, y en algunos casos la migración de la garrapatas resistentes a otras granjas.

2.6.7 Bencimidazol

El bencimidazol es un sistema de anillo aromático, donde un anillo de benceno está fusionado a las posiciones 4 y 5 a un anillo de imidazol. Poseen características tanto básicas como ácidas. El grupo NH (amina secundaria) con un pka de 5.4 nos indica que predomina el carácter ácido.



Los bencimidazoles tienen la capacidad de formar sales. Los bencimidazoles sin sustituyentes en la posición 1 exhiben rápido tautomerismo prototrópico, lo cual permite el equilibrio de mezclas de compuestos sustituidos asimétricamente.

El bencimidazol es una estructura muy útil para el desarrollo de moléculas de interés farmacéutico y biológico. Los derivados de bencimidazol sustituidos han encontrado diversas aplicaciones terapéuticas tales como antiulceras, antihipertensivos, antivirales, antifúngicos, anticancerígenos y antihistamínicos.¹⁴

Algunos de los productos que existen comercialmente derivados del bencimidazol (figura 12) son el omeprazol (inhibidor de la bomba de protones), pimobendan (vasodilatador), mebendazol (antihelmíntico).

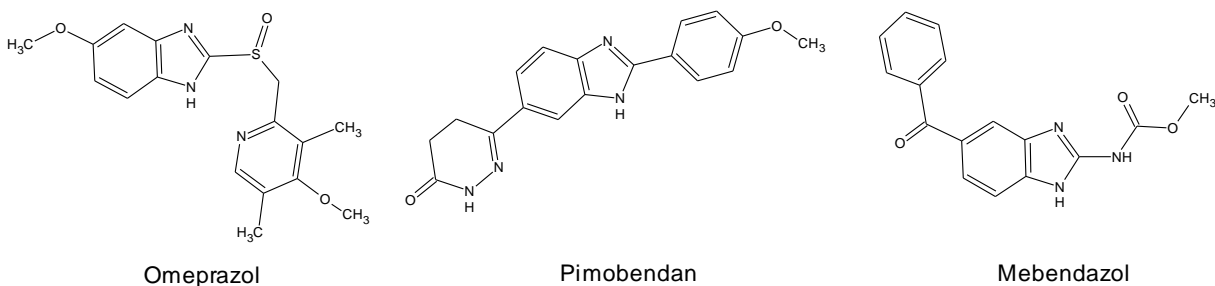


Figura 12: Productos comerciales derivados del bencimidazol

2.6.7.1 Productos naturales de bencimidazol

Los alcaloides derivados del bencimidazol naturales son raros en la naturaleza, y sólo pocos ejemplos de estos se pueden encontrar en la literatura. Uno de estos compuestos es la **kealiquinona**, la cual fue aislada de una esponja *micronesian* de la especie *Leucetta*.



Figura 13: Esponja Micronesian

Recientemente Nakamura¹⁵ sintetizó un regioisómero de este compuesto.

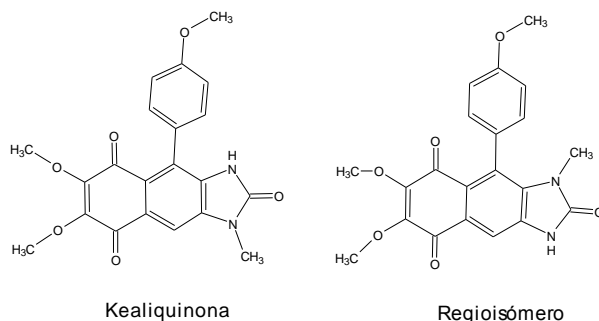


Figura 14: Alcaloide derivado del bencimidazol y regioisómero

El **Adenofostin A**, el agonista más potente conocido de los receptores Inositol 1, 4, 5-trisfosfato (InsP₃), estimulando la liberación de iones Ca²⁺ de los paquetes intracelulares de los hepatocitos permeabilizados. (figura 15)

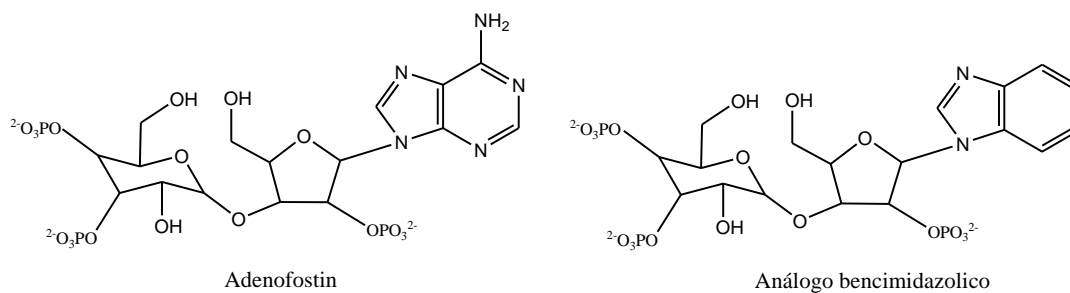


Figura 15: Adenofostin y análogo sintético

2.7 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL

Dada la gran variedad de resistencia a antibióticos en el mundo, ha aumentando la importancia de investigar nuevos compuestos con gran actividad biológica. Dado que el bencimidazol tiene una bioactividad intrínseca a sus propiedades químicas, se han investigado las actividades antimicrobiales de los derivados correspondientes.

2.7.1 Agentes antibacteriales y antifúngicos

Los derivados del 2-mercaptobencimidazol (figura 16) poseen varias actividades biológicas. Uno de estos derivados es el compuesto bencimidazol-azetidin-2-ona (figura 17) los cuales poseen una potente actividad antibacteriológica para las especies *bacillus subtilis*, *staphilococcus aureus*, y *escherichia coli*.¹⁴

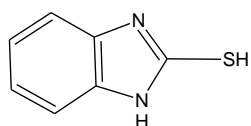


Figura 16: Mercaptobencimidazol

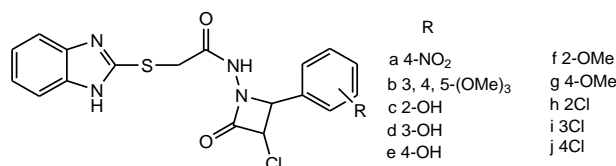
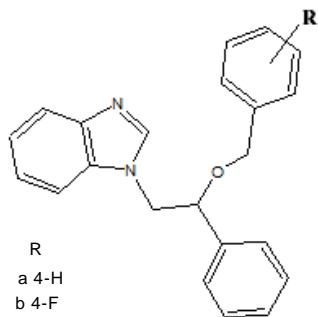


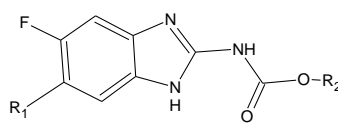
Figura 17: Bencimidazol-azetidin-2-ona

Los derivados del bencimidazol-bencil-éter (figura 18) exhiben buena actividad antibacteriana para las especies *S. aureus*, y actividad antifúngica hacia especies como *Candida albicans* y *Candida krusei*. Los derivados del 5-fluorobencimidazol-carboxamidas (figura 19) y las isoxazolininas del bencimidazol (figura 20) han también presentado amplia actividad antibacteriana y antifúngica.



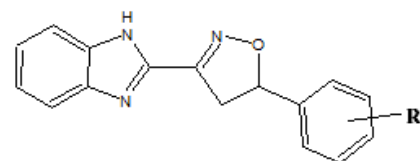
- R
- a 4-H
 - b 4-F
 - c 4-Cl
 - d 4-Br
 - e 2, 4-di-Cl
 - f 2, 6-di-Cl
 - g 2, 4-di-Cl
 - h 3, 4-di-Cl

Figura 18: Bencimidazol-bencil-eter



- R₁
- N-metilpiperazina
 - 3-metilpiperidina
 - 4-metilpiperidina
 - morfolina
- R₂
- H
 - n-propil
 - ciclopropil

Figura 19: 5-fluor-bencimidazol-carboxamidas



R= H, 4-OMe, 4-Cl, 4-NO₂, 4-NMe₂, 3, 4, 5-tri-OMe, 3, 4-di-OMe

Figura 20: Isoxazolinas del bencimidazol

2.7.2 Agentes antihelmínticos

Se conoce muy bien la problemática cosmopolita de los nemátodos o lombrices, provocando daños gastrointestinales, en su mayoría encontrados en animales domésticos y algunas especies también en seres humanos. Su mayoría de especies han presentado resistencia por lo que se tuvieron que buscar nuevos compuestos. Algunos ejemplos son derivados de las piperazinas 5(6) sustituidas de tiobencimidazoles de ácido acético (figura 21) y las amidas bencimidazólicas (figura 22) que han mostrado una buena eficiencia como antihelmínticos.¹⁴

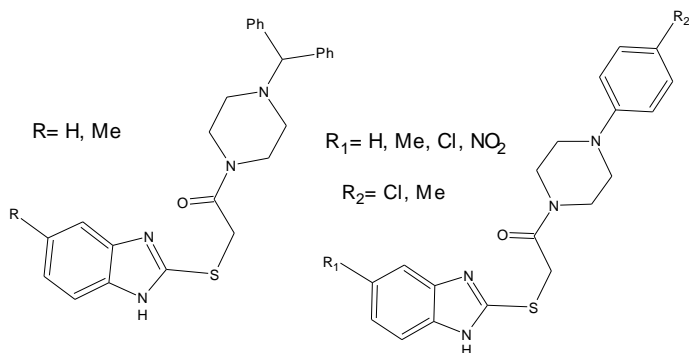


Figura 21: Piperazinas bencimidazólicas

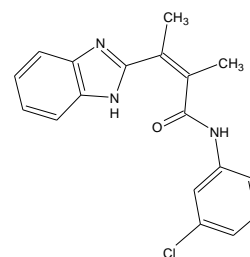


Figura 22: Amida bencimidazólica

2.7.3 Agentes antirretrovirales

La transcriptasa inversa es una enzima clave que juega un papel esencial y multifuncional en la replicación del VIH-1 y es por esto que constituye un blanco atractivo para el desarrollo de nuevas drogas que puedan ser usadas en los tratamientos de enfermedades. La combinación de la transcriptasa inversa e inhibidores proteicos han sido un avance en los tratamientos de enfermedades, pero éstos también han presentado desventajas como mutágenos resistentes y efectos secundarios, por lo que es necesaria la síntesis de nuevos medicamentos antivirales.

Los tiazolobencimidazoles probaron ser un potente inhibidor de los efectos citopáticos inducidos del VIH-1.¹⁴ La relación actividad-estructura muestra que los sustituyentes en la posición **C-1** del bencimidazol influyen fuertemente la interacción del compuesto activo con el receptor. La sustitución en el anillo del benceno fusionado influye la potencia inhibitoria dependiendo de la naturaleza y posición del sustituyente; la presencia de un grupo metilo en la posición **C-3** es favorable al perfil farmacológico.

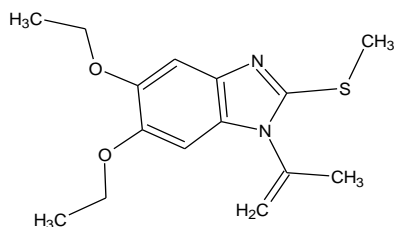


Figura 23: 5,6- dialcoxibencimidazoles

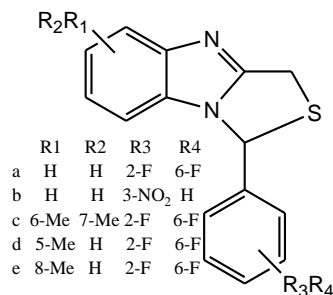


Figura 24: Tiazolobencimidazoles

2.7.4 Antiinflamatorios y antiúlceras

También se han investigado los derivados 5,6 dialcoxibencimidazoles como potentes antiinflamatorios y los derivados de los pirimidobencimidazoles, que muestran actividades antiinflamatorias.

Compuestos como N-benzoil y N-tosil bencimidazoles muestran también actividades antiinflamatorias y sus índices de ulceración son menores a los de la aspirina.¹⁴

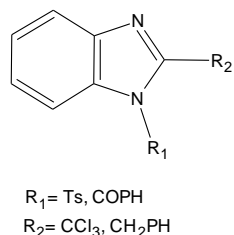


Figura 25: N-benzoil, N-tosil

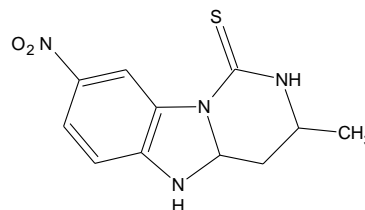


Figura 26: Pirimidobencimidazoles

2.7.5 Agentes citotóxicos y antitumorales

Existe un gran interés en la medicina por el descubrimiento de pequeñas moléculas que sean capaces de crear enlaces no covalentes con las diferentes bases del DNA y que a su vez sean selectivas. Una clase de compuesto de este tipo es el **Hoechst 33258**¹⁴, el cual reconoce las secuencias A/T en el ADN y también es un inhibidor efectivo de la ADN topoisomerasa mamalia. Se han sintetizado derivados de este compuesto añadiendo fragmentos nitrogenados como piridinas, pirimidinas o imidazolininas, los cuales mejoran la selectividad en el enlace a las bases adenina/timina.

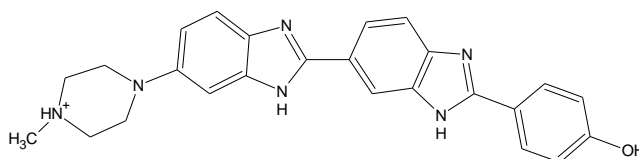


Figura 27: Hoechst 33258

Algunos derivados del Hoechst 33258 han mostrado una gran actividad citotóxica en bastantes líneas cancerígenas celulares humanas, especialmente cáncer renal, cáncer de colon, melanomas, y cáncer de mama.

En la figura 28 podemos ver un ejemplo de estos compuestos. Existe una hipótesis de que su actividad proviene de la influencia de los pares solitarios del nitrógeno y consecuentemente de las características de enlace del ligante.

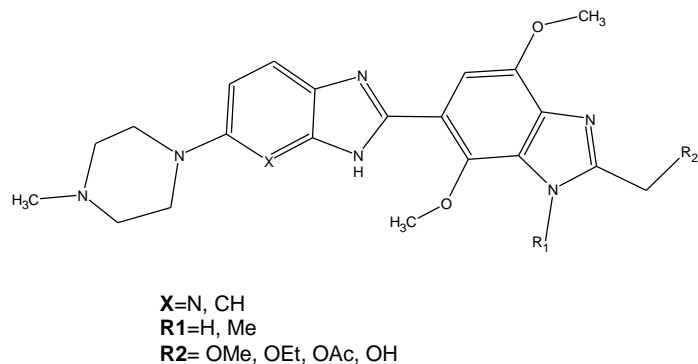
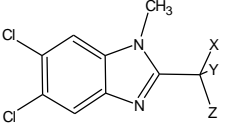
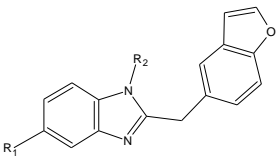
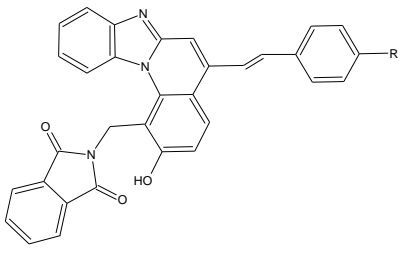
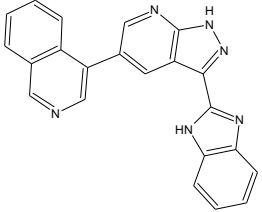
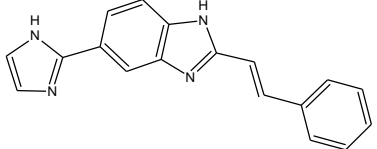


Figura 28: Derivado bisbenzimidazólico con alta actividad citotóxica

2.7.6 Agonistas y antagonistas de enzima/receptores

Se han reportado que un gran número de derivados benzimidazólicos actúan en varias enzimas y receptores. Algunos de estos ejemplos se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Derivados del bencimidazol que actúan en enzimas/receptores

Compuesto	Enzima/ Receptor	Actividad
 <p>R= H, Me, Et X= H, OH Y= Me, Et, n-Pr Z= Me, Et</p>	Receptor andrógeno	Antagonista
 <p>R₁= Et₂NCO, t-BuCONMe R₂= CH₂Ph, CH₂CH₂PH R= H, OH</p>	Canabinoide 2 CB ₂ (receptor)	Antagonista
	Colecistoquinona B Receptor	Antagonista
	Ciclina quinasa 1-dependiente (CDK-1)	Inhibitorio
	Enquefalinasa B (DPP III)	Antagonista

3. OBJETIVOS

La necesidad de erradicar o combatir la resistencia de la garrapata *Boophilus Microplus* es inmediata, conociendo que las bajas productivas en el ganado en México representan pérdidas económicas muy elevadas. Como ya se ha mencionado, las aplicaciones del bencimidazol en el área farmacéutica y de agroquímico como unidad estructural activa y sus importantes propiedades químicas y biológicas que presenta, se decidió utilizarlo para realizar derivados de éste, los cuales puedan tener una posible actividad ixodocida basada en trabajos previos desarrollados en el laboratorio y a su relación estructural con el Amitraz.

3.1 Objetivo General

- Sintetizar cinco compuestos derivados del bencimidazol mediante la ruta de síntesis propuesta, con una posible actividad ixodocida.

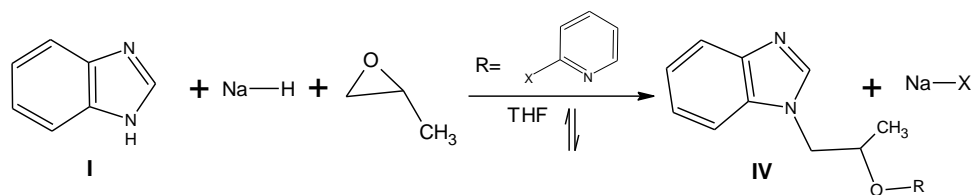
3.2 Objetivo Particular

- Caracterizar los intermediarios requeridos (alcóxido del bencimidazol) así como los productos finales, mediante las técnicas espectroscópicas necesarias (IR, RMN-¹³C y RMN-¹H) y espectrometría de masas (EM de alta y baja resolución).

RUTA SINTÉTICA PROPUESTA

Como parte del enfoque del proyecto, se ha trabajado en el laboratorio el desarrollo en la síntesis de diferentes compuestos heterocíclicos con alguna probable actividad ixodídica, tratando de sintetizar un compuesto con una eficiencia sobresaliente en comparación con los ixodídicos existentes, y de esta forma cooperar con la problemática que existe con los ixodídicos comerciales, ya que han perdido con los años su eficiencia para erradicar a los diferentes tipos de garrapatas, en específico la especie *Boophilus Microplus*.

Para el desarrollo de la investigación, se planteó una ruta sintética para poder obtener los compuestos heterocíclicos correspondientes de una manera sencilla. La ruta elegida fue la desprotonación en la posición 1 del bencimidazol (**I**) con hidruro de sodio en THF seco, posteriormente realizar la apertura del anillo del epóxido, mediante una reacción S_N2 ; y al alcóxido de sodio generado por esta apertura tratar con una halo piridina para obtener el compuesto correspondiente (**IV**).



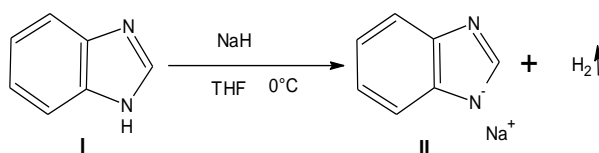
Esquema 1. Obtención de los compuestos

Compuesto	Sustituyente
1	R=H
2	R= 2-(C ₅ H ₅ N)
3	R= 2-[C ₅ H ₄ N-(5-Cl)]
4	R= 2-[C ₄ H ₉ N ₂ -(2,5-dimetil)]
5	R= 2-[C ₅ H ₃ N-(5-metil)]
6	R= 2-[C ₅ H ₃ N-(5-CF ₃)]

A continuación se explica brevemente las diferentes etapas de la reacción general:

1era Etapa. Desprotonación del bencimidazol

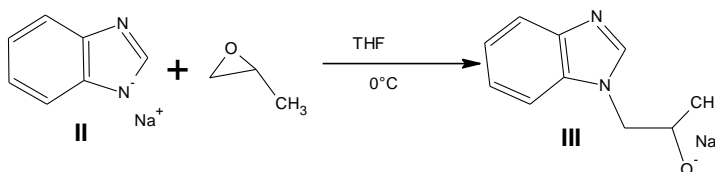
La primera etapa de la ruta de síntesis para la obtención de los productos deseados es la desprotonación del bencimidazol. Como ya sabemos, el hidrógeno en la posición 1 del bencimidazol es ácido porque la carga negativa que se genera se puede deslocalizar hacia el átomo de nitrógeno en la posición 3. Para asegurar tener una concentración alta de la base conjugada utilizamos NaH.



Esquema 2. Activación del bencimidazol

2da Etapa. Alquilación (apertura del oxirano)

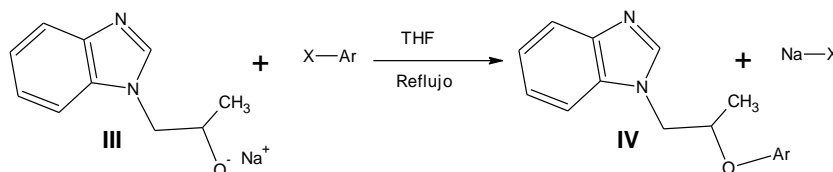
La base conjugada del imidazol se hizo reaccionar con el 2-metil oxirano, llevándose a cabo una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) sobre el átomo de carbono menos sustituido, generándose un alcóxido que se usó en la etapa siguiente.



Esquema 3. Apertura del oxirano

3era Etapa. Adición de sustrato

Una vez que se formó el alcóxido correspondiente se agregó una halo piridina, y por medio de una sustitución nucleofílica aromática condujo al piridin-bencimidazol.



Esquema 4. Formación del producto

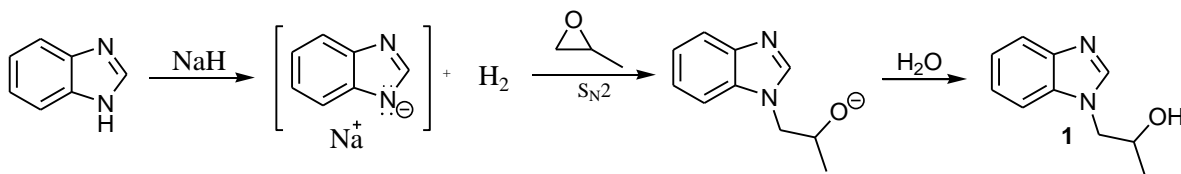
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El desarrollo de esta investigación se llevó a cabo con el fin de sintetizar nuevos compuestos con una posible actividad ixodida. Se sintetizaron cinco compuestos con diferentes sustratos, todos ellos derivados del bencimidazol, el cual tiene importantes propiedades químicas y biológicas, y es por ello que se propuso como base estructural.

Para la síntesis de los compuestos se emplearon como sustratos cinco halo piridinas, esta elección se realizó considerando su asequibilidad en el laboratorio y sus propiedades químicas y biológicas. El método de síntesis para el compuesto **2** consistió en sintetizar y purificar previamente el benciimido propanol para posteriormente tratarlo con una base fuerte y al alcóxido así generado hacerlo reaccionar con la halopiridina respectiva (**Método 1**). Sin embargo, considerando que en la apertura del oxirano se genera el alcóxido, decidimos ya no aislarlo y toda vez obtenido en el seno de la reacción, tratarlo con la halo piridina (compuestos **3, 4, 5 y 6, método 2**) La hipótesis planteada para el método 2 se justifica ya que se disminuye la cantidad de errores técnicos, experimentales y disolventes.

4.1 Síntesis del N-(2-ol)propilbencimidazol (compuesto 1)

Para el desarrollo de los nuevos compuestos se realizó la síntesis del 1-bencimidazolil-propan-2-ol partiendo del bencimidazol, cuya construcción inició con la desprotonación del bencimidazol con NaH al 15%, el alcóxido así obtenido actúa como nucleófilo en la sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) sobre el epóxido, la apertura generó un nuevo alcóxido, el trabajo de la reacción condujo al alcohol correspondiente.



Esquema 5. Formación del compuesto 1

El producto se purificó por cromatografía flash, y su estructura se elucidó a través de Espectrometría de Masas (EM) y las técnicas espectroscópicas de IR, RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Compuesto	Masa molar(g/mol)	Apariencia	Punto de fusión(°C)	Rendimiento(%)
1- bencimidazolil-propan-2-ol	176.21	Líquido café viscoso	-----	96.55

IR

A continuación se presentan las señales de IR correspondientes al **compuesto 1**

Tabla 6. Bandas características de IR para el compuesto 1

Tipo de vibración	Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad
Estiramiento O-H	3224	Intensa y ancha
Estiramientos asimétricos CH_3, CH_2	2973	Pequeñas, finas
Estiramiento simétrico CH_3, CH_2	2931	Pequeñas, finas
Núcleo bencénico condensado	1615	Pequeña y fina
Estiramiento y torsión simétrica y asimétrica CH_3, CH_2	1498 y 1460	Intensas y finas
Torsión simétrica CH_3	1380	Media
Estiramiento de enlace C-O	1074	Media y Fina
Sustitución orto	744	Intensa, fina

Tabla 7. RMN ^1H 300Hz, CDCl_3

Hidrógeno	d (ppm)	Multiplicidad	Integración de hidrógenos	J (Hz)
H_a	7.67	s	1H	
H_b	7.31	d	1H	8.0
H_c	7.17	d	1H	8.4, 7.1, 1
H_d	7.07	ddd	1H	8.2, 7.2, 1.2
H_e	7.36	ddd	1H	8.10
H_i	5.67	sbr	1H	
H_h	4.22	m	1H	
H_f	4.10	dd	1H	
H_g	3.96	dd	1H	
H_j	1.30	d	3H	

En los espectros de RMN ^1H , a campo más bajo se encuentran las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos; un singlete en 7.67 ppm observado para el hidrógeno del anillo imidazólico H_a , dada la desprotección causada por los nitrógenos vecinos (efecto inductivo) y la hibridación sp^2 del átomo vecino afectando el entorno electrónico (efecto mesómero). Para los hidrógenos H_b y H_e las señales observadas en 7.36 ppm y 7.31 ppm tienen un entorno electrónico similar al tener ambos en posición γ y un nitrógeno, la diferencia se presenta en H_e el cual tiene aun mas inestabilidad electrónica dado que también contribuyen los hidrógenos del CH_2 (H_f y H_g) a este desplazamiento. Las señales de los hidrógenos H_c y H_d se observan en 7.17 ppm y 7.07 ppm como tripletes dobleteados (**para este espectro específicamente**). Generalmente estos hidrógenos son prácticamente equivalentes y se acoplan generando un solo multiplete, complicando su análisis. Ahora analizaremos las señales que están desplazadas a campo alto del espectro en donde se hallan los hidrógenos diasterotópicos H_f y H_g tienen un desplazamiento químico en 4.10 ppm y 3.96 ppm respectivamente y una multiplicidad de dos dobles de dobles (dd), la distinción entre ellas se deduce ya que el hidrógeno desplazado a campo más bajo (H_f) está espacialmente más cercano al oxígeno que el otro hidrógeno. El tipo de desdoblamiento es consecuencia del acoplamiento del hidrógeno vecino H_h . Para

el hidrógeno H_h se observa un multiplete en 4.22 ppm. La señal de H_i es la que aparece a campo más alto en 1.30 ppm, siendo los hidrógenos más protegidos electrónicamente. En 5.67 ppm se expone la señal característica del hidrógeno del alcohol (H_j), como un singulete ancho y pequeño.

RMN ^{13}C

La interpretación de los espectros de RMN ^{13}C se muestra a continuación:

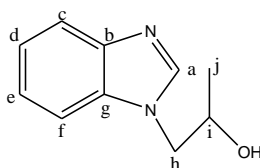


Figura 30. RMN ^{13}C , compuesto 1

Se observa en los espectros que los carbonos C_j , C_h y C_i aparecen a campo alto, teniendo la señal del carbono C_j en 20.55 ppm, el cual se puede explicar dada su posición totalmente fuera del plano aromático y alejado de átomos electronegativos y dobles enlaces, por otra parte C_h y C_i se observan a 52.34 ppm y 65.43 ppm. Los carbonos C_d y C_e correspondientes al anillo bencénico aparecen a campo bajo, y dado que su entorno electrónico es prácticamente equivalente, sus señales aparecen en 121.86 ppm y 122.60 ppm. En el caso de los carbonos C_c y C_f con señales en 119.30 ppm y 109.492 ppm. En el caso de la señal del carbono C_a que aparece en campo más bajo (143.29 ppm), se debe a efectos inductivos de los nitrógenos vecinos.

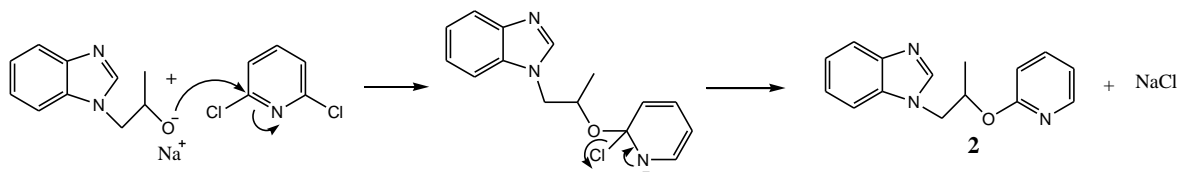
EM

Los espectros de masas se realizaron por inserción directa, aplicando la técnica ESI (electron spray ionization). La ionización de la muestra se obtiene al entrar en contacto con una solución de ácido fórmico/ H_2O , posterior a eso el equipo detecta la masa del compuesto más un protón, corroborándose en los espectros de masas.

En el espectro experimental se observa el ion molecular en 177.10 m/z, el cual coincide con el peso exacto calculado teóricamente.

4.2 Síntesis de N-[2-(piridin-2-iloxy)-propil]-1H-bencimidazol (compuesto 2)

La síntesis del compuesto **2** se llevó a cabo mediante el **método 1** antes mencionado, en el cual se hizo reaccionar el alcóxido del bencimidido propanol previamente sintetizado y purificado con la 2-cloropiridina. La reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina y se detuvo cuando se había consumido toda la materia prima.



Esquema 6. Mecanismo de formación del compuesto **2**

El producto se purificó por cromatografía flash y posteriormente se caracterizó por EM y las técnicas espectroscopias de IR, RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Compuesto	Masa molar(g/mol)	Apariencia	Punto de fusión(°C)	Rendimiento(%)
N-[2-(piridin-2-iloxy)-propil]-1H-bencimidazol	253.29	Líquido denso color miel	-----	84.3524

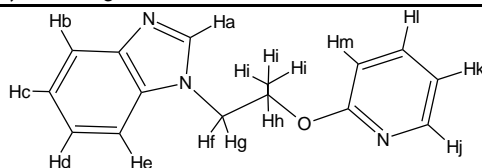
IR

A continuación se presentan las señales de IR correspondientes al **compuesto 2**.

Tipo de vibración	Frecuencia (cm ⁻¹)	Intensidad
Estiramiento de C-H aromático	3055 y 3019	Pequeñas, finas
Estiramiento asimétrico CH ₃ ,CH ₂	2978	Pequeñas, finas
Estiramiento simétrico CH ₃ ,CH ₂	2934	Pequeñas, finas
Estiramiento núcleo bencénico condensado C-C y C-N	1595	Pequeña y fina
Estiramiento y torsión simétrica, asimétrica CH ₃ , CH ₂	1495 y 1460	Intensas y finas
Estiramiento C-H de piridina	1470 y 1431	Intensa y fina
Torsión simétrica CH ₃	1384	Media
Estiramiento asimétrico C-O-C	1286	Intensas y finas
Estiramiento simétrico C-O-C	1271	Medias y finas
Sustitución en posición 2 de piridina	778	Intensa y fina
Sustitución orto benceno	744	Intensa, fina

Tabla 8. RMN ¹H, 300Hz, CDCl₃

Hidrógeno	d (ppm)	Multiplicidad	Integración de hidrógenos	J (Hz)	
H _a	7.95	s	1H		
H _b y H _e	7.58-7.52	m	2H		
H _c y H _d	7.34-7.24	m	2H		
H _f	4.47	dd	1H		
H _g	4.36	dd	1H		
H _h	5.62	m	1H		
H _i	1.36	d	3H		
H _j	8.10	ddd	1H	5.04, 2.01, 0.82	
H _k	6.85	ddd	1H	7.13, 5.06, 0.96	
H _l	7.78	m	1H		
H _m	6.68	td	1H	8.35, 0.9	



A continuación se realiza el análisis de resultados de los hidrógenos H_j , H_k , H_l y H_m , ya que los hidrógenos restantes no tienen una variación significativa en propiedades de desplazamiento químico con respecto al alcohol (**compuesto 1**) ya descrito anteriormente.

La señal correspondiente al hidrógeno H_j se observa un ddd con constantes de acoplamiento de 5.04, 2.01 y 0.82 Hz (acoplamientos orto, meta y para) en 8.10 ppm, esta señal a campo más bajo se debe principalmente al efecto inductivo ocasionado por el átomo de nitrógeno, otra parte se debe al efecto mesómero inestabilizando el entorno electrónico. La señal del hidrógeno H_l en 7.78 ppm se debe a su posición, desprotegiéndose electrónicamente principalmente por el efecto anisotrópico dada la posición que tiene, se presenta como un multiplete. La señal del hidrógeno H_k se observa alrededor de 6.85 ppm presentando constantes de acoplamiento de 7.13, 5.06 y 0.96 Hz, con una multiplicidad de ddd. La señal del hidrógeno H_m se observa en 6.68 ppm, esto se debe a la poca desprotección de átomos vecinos y a la posición alejada de alguna posible interacción electrónica importante. Esta señal se observa como un triplete dobleteado, presentando constantes de acoplamiento de 8.35 y 0.95 Hz. Al parecer la constante de acoplamiento J_m no se observa, esto se puede deber a que probablemente están encimadas las señales.

RMN ^{13}C

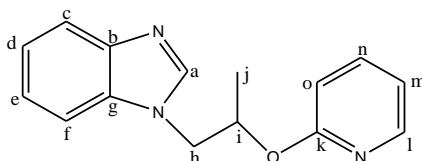


Figura 31. RMN ^{13}C , compuesto 2

En el espectro de RMN ^{13}C se observaron las señales características ya mencionadas (C_a , C_c , C_d , C_e , C_f , C_h , C_i , C_j) sin variación. Se describen a continuación las señales restantes. Para el caso de los carbonos C_l y C_o se observan a campo bajo. El carbono C_l se expone en 143.58 ppm al estar α al

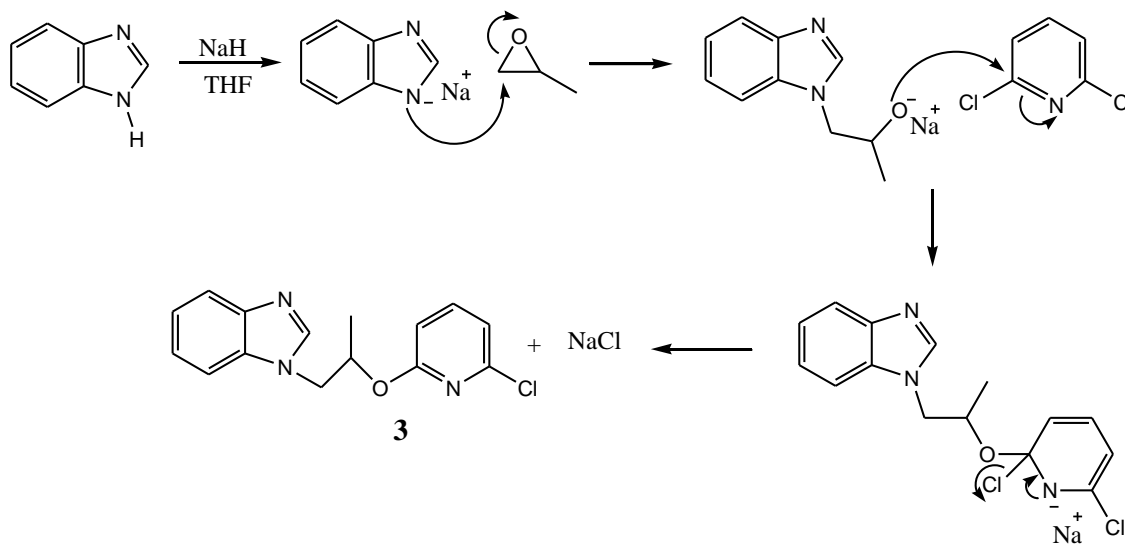
nitrógeno, seguido de C_n con la señal observada en 138.78 ppm. C_m y C_o se observan en 117.037 ppm y 111.36 ppm respectivamente.

EM

En el espectro de masas experimental se observa el ion molecular en 254.12 m/z, el cual coincide exactamente con el ion molecular teórico calculado. El pico base se observa en 159 m/z el cual corresponde al fragmento $(C_{10}H_{11}N_2)^+$, presente en todos los derivados obtenidos.

4.3 Síntesis del N-[2-(6-Cl-piridin-2-iloxi)propil]-1H-bencimidazol (compuesto 3)

A partir de este compuesto se decidió utilizar el **método de síntesis 2**. Toda vez que se formó el alcóxido por la apertura del oxirano se añadió a la mezcla de reacción la halopiridina respectiva y la reacción de ser necesario se calentó a reflujo.



Esquema 7. Mecanismo de formación del compuesto 3

El producto se purificó por cromatografía flash, y posteriormente se caracterizó por EM y las técnicas espectroscópicas de IR, RMN 1H y RMN ^{13}C .

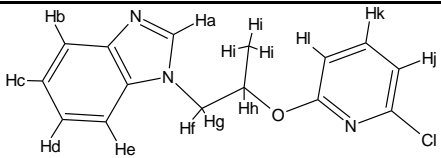
Compuesto	Masa molar(g/mol)	Apariencia	Punto de fusión (°C)	Rendimiento(%)
N-[2-(6-cloro-piridin-2-iloxy)propil]-1H-bencimidazol	287.74	Sólido beige	58-60	92

IR

A continuación se presentan las señales de IR correspondientes al **compuesto 3**.

Tipo de vibración	Frecuencia (cm ⁻¹)	Intensidad
Estiramiento de C-H aromático	3091 y 3062	Pequeñas, finas
Estiramiento asimétrico CH ₃ ,CH ₂	2981	Pequeñas, finas
Estiramiento simétrico CH ₃ ,CH ₂	2953	Pequeñas, finas
Estiramiento núcleo bencénico condensado C-C y C-N	1588	Pequeña y fina
Estiramiento y torsión simétrica y asimétrica CH ₃ , CH ₂	1500 y 1459	Intensas y finas
Estiramiento C-H de piridina	1447 y 1436	Intensa y fina
Torsión simétrica CH ₃	1385	Media
Estiramiento asimétrico C-O-C	1290	Intensas y finas
Estiramiento simétrico C-O-C	1262	Medias y finas
Estiramiento C-Cl	794	Media y fina
Sustitución orto benceno	744	Intensa, fina

Tabla 9. RMN ¹H, 300Hz, CDCl₃

Compuesto 3				
	Hidrógeno	d (ppm)	Multiplicidad	Integración de hidrógenos
H _a	7.93	s	1H	
H _b	7.62	dd	1H	7.80, 2.11
H _c y H _d	7.35-7.24	m	2H	
H _e	7.79	dd	1H	7.83, 2.03
H _f	4.30	dd	1H	
H _g	4.46	dd	1H	
H _h	5.59-5.52	m	1H	

H _i	1.37	d	3H	
H _j	6.88	d	1H	7.53, 0.63
H _k	7.46	dd	1H	8.15, 7.57
H _l	6.59	dd	1H	8.17, 0.64

Para el compuesto **3** presenta las señales ya mencionadas de **H_a-H_i** las cuales no tienen variaciones considerables respecto al compuesto **2**. Para el caso de **H_k** a campo más bajo en 7.46 ppm se observa un doble de dobles (dd), este desplazamiento químico se explica por la posición; desprotegiéndose mas por el nitrógeno de la piridina y el efecto anisotrópico, teniéndose constantes de acoplamiento de 8.15 y 7.57 Hz. El hidrógeno **H_j** se expone como un doble (d) en 6.88 ppm, teniendo una desprotección por el cloro en β (efecto inductivo) y presentando una constante de acoplamiento de 7.53 y 0.63 Hz. El hidrógeno **H_l** es el más protegido de la zona de aromáticos, siendo una señal en 6.59 ppm con un desdoblamiento de doble de dobles (dd) y teniendo constantes de acoplamiento de 8.17 y 0.64 Hz.

RMN ¹³C

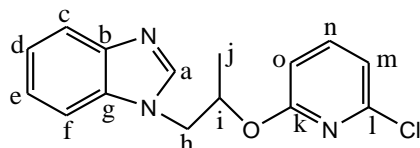


Figura 32. RMN ¹³C, compuesto **3**

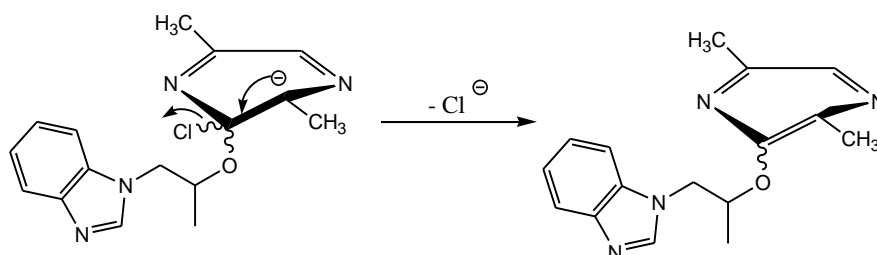
Las señales correspondientes de RMN ¹³C no varían significativamente al compuesto **2**, cabe mencionar que la señal de **C_l** se observa a campo muy bajo dado el efecto inductivo ejercido por el Cl con un desplazamiento químico de 148.17 ppm.

EM

En el espectro de masas experimental se observa el ion molecular en 288.08 m/z, el cual coincide exactamente con el peso teórico calculado. En 159 m/z se observa el pico base el cual es el fragmento correspondiente a (C₁₀H₁₁N₂)⁺.

4.4 Síntesis del N-[2-(3, 6-dimetil-pirazina-2-iloxi)-propil]-1H-benzimidazol método 2 (compuesto 4)

Para la obtención de este compuesto se utilizó el método anteriormente descrito. El rendimiento fue bajo probablemente debido al efecto inductivo y estérico del grupo metilo de la pirazina.



Esquema 8: Obtención del compuesto 4

El producto se purificó por cromatografía flash, y posteriormente se caracterizó por EM y las técnicas espectroscópicas de IR, RMN ¹H, RMN ¹³C.

Compuesto	Masa molar(g/mol)	Apariencia	Punto de fusión(°C)	Rendimiento(%)
N-[2-(3, 6-dimetil-pirazina-2-iloxi)-propil]-1H-benzimidazol	282.34	Líquido ambarado	-----	53.7307

IR

A continuación se presentan las señales de IR correspondientes al **compuesto 4**.

Tipo de vibración	Frecuencia (cm ⁻¹)	Intensidad
Estiramiento de C-H aromático	3095 y 3062	Pequeñas, finas
Estiramiento asimétrico CH ₃ ,CH ₂	2977	Pequeñas, finas
Estiramiento simétrico CH ₃ ,CH ₂	2929	Pequeñas, finas
Estiramiento núcleo bencénico condensado C-C y C-N	1583	Pequeña y fina
Estiramiento y torsion simetrico y asimetrico CH ₃ , CH ₂	1495 y 1459	Intensas y finas

Estiramiento C-H de piridina	1543 y 1433	Intensa y fina
Torsión simétrica CH ₃	1394	Media
Estiramiento asimétrico C-O-C	1291	Intensas y finas
Estiramiento simétrico C-O-C	1265	Medias y finas
Sustitución orto benceno	744	Intensa, fina

Tabla 10. RMN ¹H, 300Hz, CDCl₃

Compuesto 4				
	Hidrógeno	d (ppm)	Multiplicidad	Integración de hidrógenos
H _a	7.94	s	1H	
H _b	7.54	dd	1H	7.32
H _c y H _d	7.34-7.25	m	2H	
H _e	7.78	d	1H	8.07
H _f	4.48	dd	1H	
H _g	4.37	dd	1H	
H _h	5.57-5.67	m	1H	
H _i	1.41	d	3H	
H _j	2.31	s	3H	
H _k	7.82	s	1H	
H _l	2.36	s	3H	

En el espectro de RMN ¹H se observan las señales ya antes mencionadas correspondientes a los hidrógenos **H_a-H_i**, los cuales no presentan alguna variación u observación sobresaliente para mencionar.

En el caso de los hidrógenos correspondientes a los metilos de la pirazina se observan a **H_j** y **H_l**, los cuales se observan prácticamente al mismo desplazamiento químico en 2.31 ppm y 2.36 ppm respectivamente, estos singuletes aparecen a campo alto ya que no existe un entorno electrónico que desproteja a los metilos, y a su vez se encuentran relativamente alejados del entorno aromático.

Para el caso del hidrógeno **H_k** se observa a 7.82 ppm un singulete, esta señal a campo bajo se debe a que tiene en posición α a uno de los nitrógenos

heterocíclicos, el cual crea inestabilidad electrónico y desprotege al hidrógeno desplazándolo al campo más bajo.

RMN ^{13}C

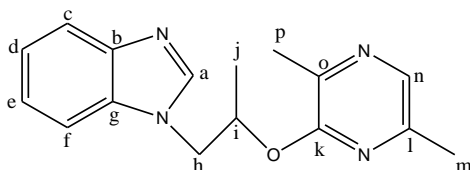


Figura 33. RMN ^{13}C , compuesto 4

Para el caso de las señales correspondientes a los carbonos C_m y C_p se observan en 18.76 ppm y 20.46 ppm, esto dado que no tienen ningún átomo electronegativo cercano que afecte el entorno electrónico.

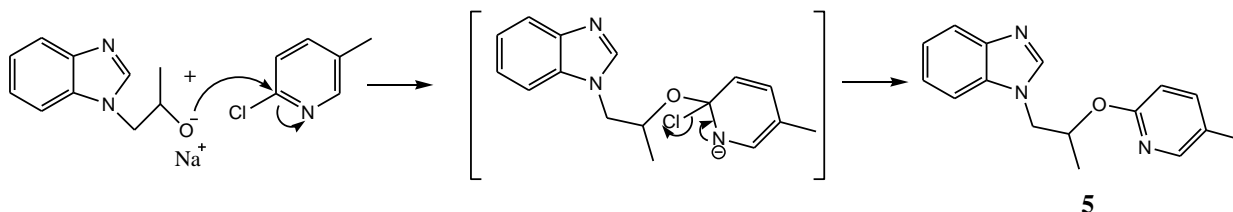
Finalmente cabe mencionar la variación en el carbono C_n α al nitrógeno heterocíclico el cual se observa a 134.91 ppm. En las señales correspondientes a los carbonos restantes no existe una observación relevante para mencionar.

EM

Para el espectro experimental se observa el ion molecular en 283.15 m/z, el cual coincide exactamente con el ion molecular teórico calculado.

4.5 Síntesis del N-[2-(5-metil-piridin-2-iloxi)-propil]-1H-bencimidazol (compuesto 5)

Se realizó la síntesis de este compuesto por el **método 2**. Una vez formado el alcóxido se agregó la 2-cloro-5-metil piridina disuelta en THF seco vía cánula.



Esquema 9. Mecanismo de formación del compuesto 5

El producto se purificó por cromatografía flash, y se posteriormente se caracterizó por las técnicas espectroscópicas de IR, RMN ¹H, RMN ¹³C y EM.

Compuesto	Masa molar(g/mol)	Apariencia	Punto de fusión(°C)	Rendimiento(%)
N-[2-(5-metil-piridin-2-iloxy)-propil]-1H-bencimidizol	267.32	Líquido café	-----	45.24

IR

A continuación se presentan las señales de IR correspondientes al **compuesto 5**.

Tipo de vibración	Frecuencia (cm ⁻¹)	Intensidad
Estiramiento de C-H aromático	3095 y 3055	Pequeñas, finas
Estiramiento asimétrico CH ₃ ,CH ₂	2977	Pequeñas, finas
Estiramiento simétrico CH ₃ ,CH ₂	2930	Pequeñas, finas
Estiramiento núcleo bencénico condensado C-C y C-N	1611	Pequeña y fina
Estiramiento y torsion simétrico y asimétrico CH ₃ , CH ₂	1484 y 1459	Intensas y finas
Estiramiento C-H de piridina	1573	Intensa y fina
Torsión simétrica CH ₃	1382	Media
Estiramiento asimétrico C-O-C	1282	Intensas y finas
Estiramiento simétrico C-O-C	1252	Medias y finas
Sustitución orto benceno	744	Intensa, fina

Tabla 11. RMN ^1H , 300 Hz, CDCl_3

Hidrógeno	d (ppm)	Multiplicidad	Integración de hidrógenos	
			Integración de hidrógenos	J(Hz)
H_a	7.94	s	1H	
H_b	7.37	ddd	1H	8.41, 2.48, 0.6
H_c y H_d	7.23-7.33	m	2H	
H_e	7.53	ddd	1H	6.7, 1.7, 0.7
H_f	4.45	dd	1H	
H_g	4.34	dd	1H	
H_h	5.55	m	1H	
H_i	1.34	d	3H	
H_j	7.90	s	1H	
H_k	2.22	s	3H	
H_l	7.78	dd	1H	8.51, 0.69
H_m	6.59	dd	1H	8.4, 0.7

En el espectro de RMN ^1H para el compuesto **6**, se observan las señales ya mencionadas anteriormente sin variación alguna. Se observa un singulete en 2.22 ppm correspondiente a H_k , con desplazamiento químico a campo alto debido a un entorno electrónico no alterado por átomos vecinos y dada su posición fuera del plano.

H_m se observa como la primera señal de la zona de aromáticos en 6.59 ppm como un doble de dobles, con constantes de acoplamiento de 8.4 Hz y 1.1 Hz. Para los hidrógenos H_c y H_d se observan en el intervalo de 7.23-7.33 ppm, presentándose como un multiplete dado que su entorno electrónico es muy parecido encimándose las señales y complicando el análisis de su multiplicidad. Para el caso de H_j se observa un multiplete en 7.90 ppm debido a la interacción con los hidrógenos H_k generando una distorsión en la señal observada.

RMN ^{13}C

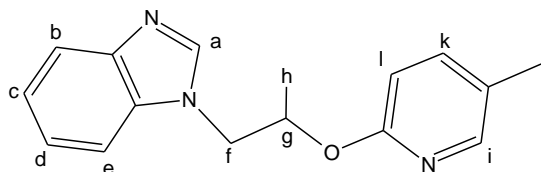


Figura 34. RMN ^{13}C , Compuesto **5**

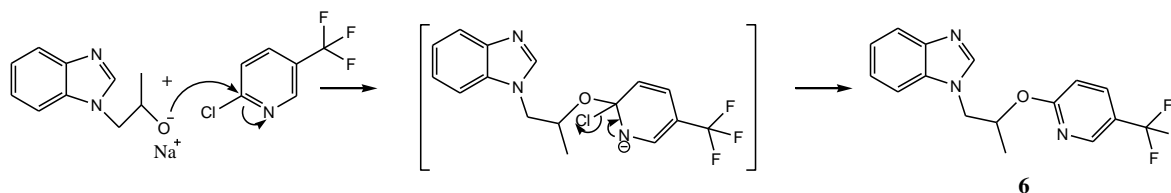
En el espectro de RMN ^{13}C se observan las mismas señales descritas anteriormente, con variaciones mínimas de desplazamiento químico. La señal correspondiente a **C_j** se observa en campo alto con un desplazamiento químico en 17.33 ppm.

E.M.

Se observa en el espectro de masas experimental el ion molecular en 268.14 m/z, el cual coincide con el peso exacto calculado teóricamente.

4.6 Síntesis del N-[2-(5-(trifluorometil-piridin-2-iloxi)-propil]-1H-benzimidazol (compuesto 6)

La obtención de este compuesto se llevó a cabo para determinar el efecto del flúor sobre la actividad ixodidica, dado que su estructura final sólo se diferencia del compuesto **5** en los 3 átomos de flúor en el metilo de la piridina



Esquema 10. Mecanismo de formación del compuesto 6

IR

A continuación se presentan las señales de IR correspondientes al compuesto **6**.

Tipo de vibración	Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad
Estiramiento de C-H aromático	3084	Pequeñas, finas
Estiramiento asimétrico CH_3, CH_2	2982	Pequeñas, finas
Estiramiento simétrico CH_3, CH_2	2936	Pequeñas, finas
Estiramiento núcleo bencénico condensado C-C y C-N	1615	Pequeña y fina

Estiramiento y torsión simétrica y asimétrica CH ₃ , CH ₂	1495 y 1461	Intensas y finas
Estiramiento C-H de piridina	1574 y 1444	Intensa y fina
Torsión simétrica CH ₃	1390	Media
Estiramiento asimétrico C-O-C	1291	Intensas y finas
Estiramiento simétrico C-O-C	1268	Medias y finas
Estiramiento C-F	1120	Intensa y fina
Sustitución orto benceno	750	Intensa, fina

Tabla 12. RMN ¹H, 300Hz, CDCl₃

Hidrógeno	d (ppm)	Multiplicidad	Integración de hidrógenos	J(Hz)	
H _a	7.87	s	1H		
H _b	7.74	dd	1H	8.74, 2.50	
H _c y H _d	7.24-7.35	m	2H		
H _e	7.78	dd	1H	8.18, 0.88	
H _f	4.41	dd	1H		
H _g	4.30	dd	1H		
H _h	5.67	m	1H		
H _i	1.34	d	3H		
H _j	8.30	s	1H		
H _k	7.50	d	1H	7.81	
H _l	6.75	dd	1H	8.73, 0.53	

En el espectro de RMN ¹H se observa a campo más bajo un singulete en 8.30 ppm correspondiente a **H_j**, este desplazamiento se da dado el efecto inductivo al tener átomos electronegativos cercanos (N y F). Para la señal correspondiente al hidrógeno **H_k** se observa que al tener tres átomos de flúor cercanos desplaza esta señal a un campo bajo para la característica de este hidrógeno, observándose en 7.50 ppm un doble. La señal correspondiente al hidrógeno **H_l** se observa en 6.75 ppm, y aunque generalmente este hidrógeno sale más cercano a 6.20 ppm, el efecto inductivo expuesto por los átomos de flúor lo aleja también a campo más bajo.

RMN ¹³C

Para el espectro de RMN ¹³C se observan las siguientes señales para el compuesto **6**.

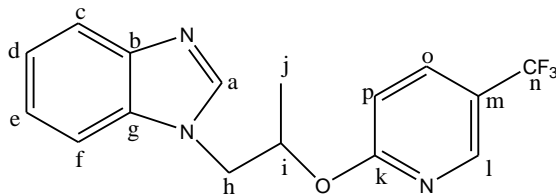


Figura 35. RMN ¹³C, compuesto **6**

Las señales del carbono **C_i** se observa a campo más bajo en 144.79 ppm, ésto se debe al efecto inductivo inducido por la cercanía de los átomos de flúor desprotegiéndolo y de la misma forma el átomo de nitrógeno. Para el carbono **C_a** la señal en 143.47 ppm aparece dada la cercanía de átomos electronegativos (nitrógenos α). Los carbonos con hibridación sp² con un desplazamiento químico en 109.75 ppm, correspondiente al carbono **C_o** y 111.52 ppm correspondiente a **C_p**, esto dado que el efecto inductivo es menor por la posición (lejanía de átomos electronegativos) desprotegiéndolo en menor grado.

EM

En el espectro experimental se observa el ion molecular en 322.11 m/z, el cual coincide exactamente con el ion molecular teórico calculado.

5.0. CONCLUSIONES

- Se obtuvieron cinco compuestos nuevos los cuales fueron caracterizados por **IR, EM, RMN ¹H, RMN ¹³C**.
- Se logró optimizar el método sintético en la formación de los nuevos compuestos mejorando el rendimiento y disminuyendo el tiempo neto de formación.
- Se observó que las piridinas empleadas con grupos electroattractores favorecen la formación de los compuestos (**2, 3, 6**), lo que se refleja en el rendimiento.

EXPECTATIVAS

- En función de los resultados que se obtengan en las pruebas biológicas, se podrá seleccionar el(los) compuesto(s) base de los cuales, se sintetizarán nuevos derivados con el fin de optimizar la eficiencia ixodicida, permitiendo acortar la distancia de la problemática existente con la resistencia de la garrapata *Boophilus Microplus* principalmente.

5.0. CONCLUSIONES

- Se obtuvieron cinco compuestos nuevos los cuales fueron caracterizados por IR, EM, RMN ¹H, RMN ¹³C.
- Se logró optimizar el método sintético en la formación de los nuevos compuestos mejorando el rendimiento y disminuyendo el tiempo neto de formación.
- Se observó que las piridinas empleadas con grupos electroattractores favorecen la formación de los compuestos (2, 3, 6), lo que se refleja en el rendimiento.

EXPECTATIVAS

- En función de los resultados que se obtengan en las pruebas biológicas, se podrá seleccionar el(los) compuesto(s) base de los cuales, se sintetizarán nuevos derivados con el fin de optimizar la eficiencia ixodicida, permitiendo acortar la distancia de la problemática existente con la resistencia de la garrapata *Boophilus Microplus* principalmente.

6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.1 REACTIVOS

Todos los sustratos y la materia prima fueron obtenidos de Aldrich. Los disolventes usados Q. P. fueron obtenidos de Aldrich. Algunos disolventes como cloroformo, diclorometano y hexano se usaron después de una destilación simple. El tetrahidrofurano (THF) fue secado sobre sodio empleando benzofenona como el indicador y bajo atmósfera de nitrógeno

6.2 EQUIPOS

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FITR 1605. Las determinaciones se realizaron en película o pastilla de bromuro de potasio, dependiendo del estado físico de las muestras. Las unidades se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN se realizaron en un espectrofotómetro Varian Unity Inova 300 Autosuitable ^{13}C - ^{31}P , ^1H - ^{19}F empleando una frecuencia de 300MHz para ^1H y 75MHz para ^{13}C , utilizando como referencia interna TMS. Como disolventes se emplearon CDCl_3 . Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están expresadas en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz).

Los espectros de masas se realizaron en el CINVESTAV en un espectrofotómetro Agilent ESI-TOF 1100 HPLC, para cada análisis se da el valor (m/z) del ion molecular (M^+), el pico base (100%) y los fragmentos correspondientes. La introducción de la muestra se realizó por inserción directa aplicando la técnica de ESI, generando un vacío de 1E^{-5} Torr.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh). La pureza de los productos y el seguimiento de reacción se determinaron cualitativamente mediante el uso de

cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de vidrio y aluminio de 4cm* 2cm, cubiertas de gel de sílice como adsorbentes y revelando con luz ultravioleta.

6.3 SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS

6.3.1 1-(bencimidazol-1-il)propan-2-ol. En un matraz redondo provisto de agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 5.35g (222.91 mmol) de NaH al 15% y 20ml de THF seco. La mezcla se colocó en un baño de hielo/agua a 0 °C, se agitó durante 30 min y se agregó 2 g (0.01692 mol) del bencimidazol. La mezcla se agitó por 40 min y pasado este tiempo se agregó 5.9 ml (0.0846 mol) del óxido de propileno. Entonces la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y permaneció agitándose durante 22 hrs. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina usando como eluyente CHCl_3 :MeOH 9:1. Terminada la reacción, se agregó agua-hielo, posteriormente se extrajo con acetato de etilo (3X50ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente CHCl_3 : MeOH 8:2 para obtener 2.8773g del alcohol puro, 96.5%, como un líquido viscoso café oscuro.

IR ν (película, cm^{-1}): 3224 (VOH); 2973, 2931 (V_{as} y V_{s} CH_3 , CH_2); 1615 (Ar), 1074 ($V_{\text{C-O}}$), 744 (*sustitución orto*). EM-IE m/z (%): 177.10. RMN ^1H (300 MHz, Diclorometano- d_2 , δ ppm) H_j 1.30 (d, CH_3 , 3H); H_i 3.96 (dd, CH_2 , 1H); H_h 4.10 (dd, CH, 1H); H_g 4.22 (m, CH, 1H); H_f 5.67 (sbr, OH, 1H); H_d 7.07 (ddd, CH, 1H, $J_o=7.6$; $J_m=1,2$; $J_m=0.9$); H_c 7.17 (ddd, CH, 1H, $J_o=8.4$; $J_o=7.1$; $J_m=1$); H_e 7.36 (d, CH, 1H, $J_o=8.1$); H_b 7.31 (d, CH, 1H, $J_o=8.1$); H_a 7.67 (s, CH, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, Diclorometano- d_2 , δ ppm) C_j 20.55 (CH_3); C_h 52.34 (CH_2); C_i 65.43 (CH); C_f 109.49 (CH); C_c 119.30 (CH); C_d 121.86 (CH); C_e 122.60 (CH); C_g 133.48 (C-N); C_b 142.53 (C-N); C_a 143.292 (N-C=N).

6.3.2 1-(2-(piridin-2-iloxi)propil)bencimidazol. En un matraz redondo provisto de agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se suspendió 150 mmol (3.6g) de NaH al 15% en 20 ml de THF seco. La mezcla se dejó agitando por 30 min a 0 °C, pasado este tiempo se adicionó gota a gota el alcohol (Compuesto 2) 2g (0.01136mol) y se mantuvo en agitación 45 min. Posteriormente se agregó la 2-cloropiridina 3.5 ml (0.01875mol) y la mezcla se calentó a reflujo. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina usando como eluyente CHCl_3 : MeOH 95:5. A las 20 horas finalizó la reacción y entonces la mezcla se vertió en un vaso con agua-hielo, se extrajo con acetato de etilo (3X50ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente CHCl_3 :MeOH 8:2 para obtener 2.4272g del producto puro, 84.35 %, de un líquido viscoso café.

IR ν (película, cm^{-1}): 3055, 3019 (V C-H Ar); 2978, 2934 (Vas y Vs CH_3 , CH_2); 1595 (Ar); 1286 (Vas C-O-C); 1271 (Vs C-O-C); 778 (sustitución posición 2 piridina); 744 (o-sustitución). EM-IE m/z (%): 254.12. RMN ^1H (300 MHz, Cloroformo-d, δ ppm) H_i 1.36 (d, CH_3 , 3H); H_g 4.36 (dd, CH_2 , 1H); H_f 4.47 (dd, CH_2 , 1H); H_h 5.62 (m, CH, 1H); H_l 7.78 (dd, CH, 1H, $J_o=9.22$, $J_m=0.73$); H_m 6.68 (td, CH, 1H, $J_o=8.35$, $J_m=0.9$); H_k 6.85 (ddd, CH, 1H, $J_o=7.13$, $J_o=5.06$, $J_m=0.96$); H_c y H_d 7.24-7.34 (m, CH, 2H); H_b y H_e 7.52-7.58 (m, CH, 2H); H_a 7.95 (s, CH, 1H); H_j 8.1 (ddd, CH, 1H, $J_o=5.04$, $J_m=2.01$, $J_p=0.82$). RMN ^{13}C (75 MHz, Cloroformo-d, δ ppm) C_j 17.630 (CH_3); C_h 49.09 (CH_2); C_i 69.07 (CH); C_f 109.90 (CH); C_o 111.36 (CH); C_m 117.36 (CH); C_c 120.09 (CH); C_d 121.90 (CH); C_e 122.80 (CH); C_g 134.22 (C-N), C_n 138.78 (CH); C_b 143.41 (C-N)?; C_l 143.58 (CH); C_a 146.60 (N-C-N).

6.3.3 1-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)bencimidazol En un matraz redondo provisto de agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 4.5 g (189.49 mmol) de NaH al 15% y 20ml de THF seco. La mezcla se colocó en un baño de hielo/agua a 0 °C, se agitó durante 30 min y se agregó 1.7 g (14.38 mmol) del bencimidazol. La mezcla se agitó por 60 min y pasado este tiempo se agregó 5.0 ml (71.9 mmol) del óxido de propileno. Entonces la mezcla de reacción

se llevó a temperatura ambiente y permaneció agitándose durante 36 h. Pasado este tiempo se añadieron 1.9g (12.94 mmol) de 2,6- dicloropiridina y la mezcla se calentó a reflujo por 36 hrs, el curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, usando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH 9:1. La mezcla de reacción se vertió en agua-hielo y se extrajo con acetato de etilo (3X50ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por Cromatografía Flash, utilizando una mezcla de CH₂Cl₂: MeOH 95:5 como eluyente para obtener 3.8066g producto puro, 92 % de rendimiento, como un sólido color beige con un punto de fusión de 58-60 °C.

IR ν (película, cm⁻¹): 3091, 3062 (V C-H Ar); 2981, 2953 (V_s y V_s CH₃, CH₂); 1588 (Ar); 1290 (V_s C-O-C); 1262 (V_s C-O-C); 794 (V C-Cl); 744 (σ -sustitución). EM-IE m/z (%): 288.08. RMN ¹H (300 MHz, Cloroformo-d, δ ppm) H_i 1.37 (d, CH₃, 3H); H_f 4.30 (dd, CH₂, 1H); H_g 4.46 (dd, CH₂, 1H); H_h 5.59-5.52 (m, CH, 1H); H_l 6.59 (dd, CH, 1H, J_o=8.17, J_p=0.64); H_j 6.88 (dd, CH, 1H, J_o=7.53, J_m=0.63); H_k 7.46 (dd, CH, 1H, J_o=8.15, J_o=7.57); H_e 7.79 (dd, CH, 1H, J_o=7.83, J_m=2.03); H_c y H_d 7.35-7.24 (m, CH, 2H); H_b 7.62 (dd, CH, 1H, J_o=7.80, J_m=2.11); H_a 7.93 (s, CH, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, Cloroformo-d, δ ppm). C_j 17.63 (CH₃); C_n 49.09 (CH₂); C_i 69.07 (CH); C_f 120.20 (CH); C_o 109.48 (CH); C_m 116.80 (CH); C_c 110.05 (CH); C_d 122.97 (CH); C_e 122.07 (CH); C_n 140.96 (CH); C_a 143.46 (CH).

Los compuestos **4**, **5**, y **6** se obtuvieron empleando la metodología (**método 2**) descrita para el compuesto **3**.

6.3.4. 1-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)bencimidazol. Se usaron 2.6890g (112.041 mmol) de NaH al 15%, 0.9983g (8.4645mmol) de bencimidazol y 2.9 ml (42.32mmol) de óxido de propileno. La reacción se agitó por 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó 0.8175ml (6.77mmol) de 3-cloro 2,5-dimetil-pirazina y la mezcla se calentó a reflujo por 2 días. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash y CH₂Cl₂ como eluyente. Se obtuvieron 1.2833g de un líquido viscoso amarillo claro. Rendimiento 53.7%.

IR ν (película, cm^{-1}): 3095, 3062 (V CH aromático); 2977, 2929 (Vas y Vs CH_3 , CH_2); 1583 (Ar); 1291 (Vas C-O-C); 1265 (Vs C-O-C); 1169 (V CH_3); 744 (*o*-sustitución). EM-IE m/z (%): 283.15. RMN ^1H (300 MHz, Cloroformo- d_1 , δ ppm) H_l 2.36 (s, CH_3 , 3H); H_j 2.31 (s, CH_3 , 3H); H_i 1.41 (d, CH_3 , 3H); H_g 4.37 (dd, CH_2 , 1H); H_f 4.48 (dd, CH_2 , 1H); H_h 5.57-5.67 (m, CH, 1H); H_b 7.54 (dd, CH, 1H, $J_o=7.32$); H_a 7.94 (s, CH, 1H); H_c y H_d 7.25-7.34 (m, CH, 2H); H_e 7.78 (d, CH, 1H, $J_o=8.07$); H_k 7.82 (s, CH_3 , 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, Cloroformo- d_1 , δ ppm). C_p 20.46 (CH_3); C_j 17.77 (CH_3); C_m 18.76 (CH_3); C_h 49.25 (CH_2); C_i 69.45 (CH); C_f 109.80 (CH); C_c 120.34 (CH); C_d 122.13 (CH); C_e 122.93 (CH); C_n 134.91 (CH); C_a 143.41 (CH).

6.3.5. 1-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)bencimidazol. Se emplearon 5.7 g (237.48 mmol) de NaH al 15%, 2.0 g (16.92 mmol) de bencimidazol y 5.9 ml (84.6 mmol) de óxido de propileno. La reacción se agitó por 32 h a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó 1.7 ml (16.07 mmol) de 2-cloro-5-metilpiridina y la mezcla se calentó a reflujo por 3 días. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash con CHCl_3 como eluyente. Se obtuvieron 2.0444g de un líquido viscoso color amarillo. Rendimiento del 45.2%.

IR ν (película, cm^{-1}): 3095, 3055 (V CH aromático); 2977, 2930 (Vas y Vs CH_3 , CH_2); 1611 (Ar); 1282 (Vas C-O-C); 1252 (Vs C-O-C); 744 (*o*-sustitución). EM-IE m/z (%): 268.14. RMN ^1H (300 MHz, Cloroformo- d_1 , δ ppm). H_i 1.34 (d, CH_3 , 3H); H_k 2.22 (s, CH_3 , 3H); H_g 4.34 (dd, CH_2 , 1H); H_f 4.45 (dd, CH_2 , 1H); H_h 5.55 (m, CH, 1H); H_m 6.59 (dd, CH, 1H, $J_o=8.4, J_p=0.7$); H_c y H_d 7.23-7.33 (m, CH, 2H); H_l 7.78 (dd, CH, 1H $J_o=8.51, J_p=0.69$); H_b 7.37 (ddd, CH, 1H, $J_o=8.41, J_m=2.48, J_p=0.6$); H_j 7.90 (m, CH, 1H); H_a 7.94 (s, CH, 1H); H_e 7.53 (ddd, CH, 1H, $J_o=6.70, J_m=1.7, J_p=0.7$). RMN ^{13}C (75 MHz, Cloroformo- d_1 , δ ppm). C_a 146.06 ppm (CH); C_b 120.14 ppm (CH); C_c 121.96 ppm (CH); C_d 122.85 ppm (CH); C_e 109.99 ppm (CH); C_f 49.20 ppm (CH_2); C_g 69.02 ppm (CH); C_h 17.74 ppm (CH_3); C_i 143.65 ppm (CH); C_j 17.33 ppm (CH_3); C_k 139.92 ppm (CH); C_l 110.50 ppm (CH).

6.3.6. 1-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-bencimidazol. Se utilizaron 1.5520g (143.13mmol) de NaH al 15 %, 0.5001g (4.32mmol) de bencimidazol y 1.4786 ml (21.16mmol) de óxido de propileno. La reacción se agitó por 24 h a temperatura ambiente Posteriormente se agregó 0.4880ml (3.80mmol) de 2-cloro-5-trifluorometil piridina. y la mezcla se calentó a reflujo por 2 días. El crudo se purificó por cromatografía flash con una mezcla CH₂Cl₂:MeOH 98:2 como eluyente. Se obtuvieron 0.9605g de un sólido blanco, con un punto de fusión de 85-87°C. Rendimiento 69.2 %.

IR ν (pastilla KBr, cm⁻¹): 3084 (V CH aromático); 2982, 2936 (V_s y V_s CH₃, CH₂); 1615 (Ar); 1291 (V_s C-O-C); 1268 (V_s C-O-C); 1120 (V C-F); 750 (*o*-sustitución). EM-IE m/z (%):322.11. RMN ¹H (300 MHz, Cloroformo-d, δ ppm) H_i 1.34 (d, CH₃, 3H); H_g 4.30 (dd, CH₂, 1H); H_f 4.41 (dd, CH₂, 1H); H_h 5.67 (m, CH, 1H); H_l 6.75 (dd, CH, 1H, J_o=8.73, J_p=0.53); H_c y H_d 7.24-7.35 (m, CH, 2H); H_k 7.50 (d, CH, 1H, J_o=7.81); H_b 7.74 (dd, CH, 1H, J_o=8.74, J_m=2.50); H_e 7.78 (dd, CH, 1H, J_o=8.18, J_p=0.88); H_a 7.87 (s, CH, 1H); H_j 8.30 (s, CH, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, Cloroformo-d₁, δ ppm). C_j 17.60 (CH₃); C_h 49.12 (CH₂); C_i 70.41(CH); C_o 109.75 (CH); C_p 111.52 (CH); C_f 120.39 (CH); C_d 122.13 (CH); C_e 123.02 (CH); C_c 136.04 (CH); C_a 143.47 (CH); C_l 144.79 (CH).

7.0. REFERENCIAS

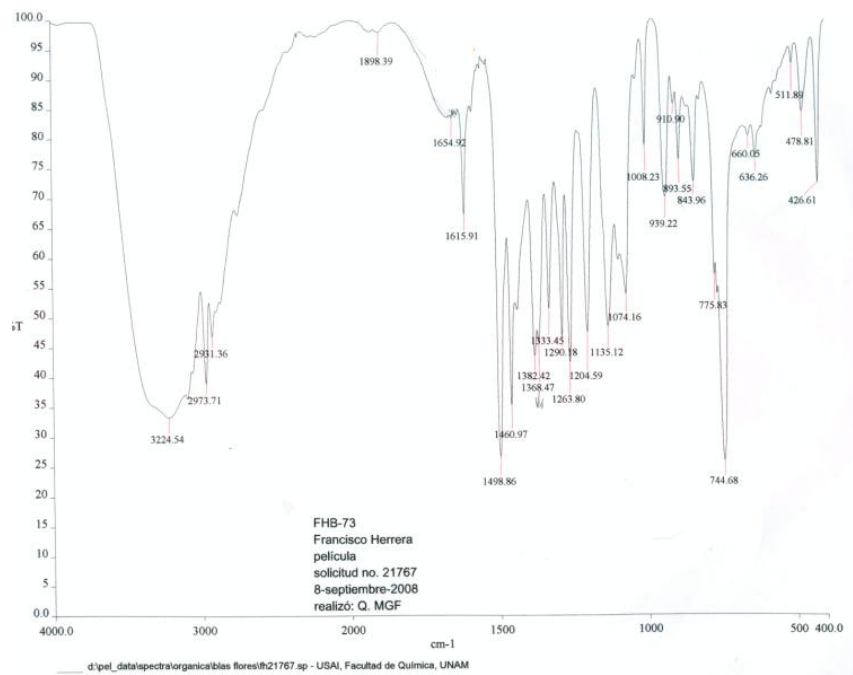
1. Grimmett M.R. "Imidazole and Benzimidazole Synthesis". Ed. Academic Press. San Diego. **1997**.
2. Alonso-Díaz M.A.; Rodríguez-Vivas R.I.; Fragoso-Sánchez H., Rosario-Cruz R. *Arch. Med. Vet.* **2006**, 38(2), 105.
3. Armendariz, I. *Vet. Méx.* **2003**, 34 (4), 397.
4. Norma Oficial Mexicana, NOM-006-ZOO-1993. "Requisitos de efectividad biológica para los ixodicidas de uso en bovinos y método de prueba". México, **1994**.
5. Norma Oficial Mexicana, NOM-019-ZOO-1994. "Campaña Nacional contra la garrapata *Boophilus* spp.". Mexico, **1995**.
6. Rajput Z.I.; Hu S.; Chen W.; Arijó A.G.; XIAO C. *Journal of Zhejiang University Science.* **2006**, 7(11), 912.
7. Ostfeld R.S.; Price A.; Hornbostel V.L.; Benjamin M.A.; Keesing G F. *Bioscience.* **2006**, 56(5), 383.
8. Rodríguez R. (**y cols.**), *Folleto No 1: Resistencia de la garrapata *Boophilus Microplus* a los ixodicidas en el sureste de México.* CONACYT, **2005**, pp. 1.
9. Henke Kevin, "Arsenic: Environmental Chemistry, Health threats and Waste Treatment". Ed Wiley-Blackwell, NY, **2009**.
10. Stenersen J. "Chemical Pesticides: Mode of Action and Toxicology". Ed. CRC PRESS. Florida. **2004**.
11. entweb.clemson.edu/pesticid/document/leeorg1/leeorg3.htm
12. Hollingworth R.M. *Environmental Health Perspectives.* **1976**, 14, 57.
13. Jonsson N.N.; Hope M. *Veterinary Parasitology.* **2007**, 146, 193.
14. Alamgir M. Black D.St.C.; Kumar N. *Top Heterocycl. Chem.* **2007**, 9, 87.
15. Nakamura S, Tsuno N, Yamashita M, Kawasaki I, Ohta S, Ohishi Y. *J Chem Soc Perkin trans.* **2001**, I, 429.
16. *Manual de la OIE sobre animales terrestres.* **2004**, Cap 2(2.7), 391.
17. Judah J.D. *Brit. J. Pharmacol.* **1949**, 4, 120.
18. Elliot M. *Environmental Health Perspectives.* **1976**, 14, 3

19. Nagai K.; Shiomi K.; Sunazuka T.; Harder A.; Turberg A.; Omura S. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2004**, 14, 4135.
20. Davenport A.P.; Morton D.B.; Evans P.D. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. **1985**, 24, 45.
21. Danishefsky S.J.; Armistead D.M.; Wincott F.E.; Selnick H.G.; Hungate R. J. *Am.Chem. Soc.* **1989**, 111, 2967.
22. Bravo M.J.; Coronado A.; Henríquez H. *Zootecnia Trop.* **2008**, 26(1), 41.
23. Jamroz R.C.; Guerrero F.D.; Pruett J.H.; Oehler D.D., Miller R.J. *Journal of Insect Physiology*. **2000**, 46, 685.
24. Foil L. D.; Coleman P., Eisler M., Fragoso-Sanchez H. , Garcia-Vazquez Z.; Guerrero F.D.; Jonsson N.N.; Langstaff I. G.; Li A.Y., Machila N.; Miller R.J., Morton J.; Pruett J.H. Torr S. *Veterinary Parasitology* **2004**, 125, 163.
25. Soberanes N.; Santamaria M.; Fragoso-Sanchez H.; García Z. *Téc. Pec. Méx.* **2002**, 40 (1), 81.
26. Katritzky A. R.; Hai-Ying He; Qiuhe Long; Xilin Cui; Julian Levelb; Wilcox A. L. *ARKIVOC*. **2000**, 3, 240.
27. Castellanos J. L. *Resistencia de las garrapatas *Boophilus microplus* hacia los ixodídeos y estrategias para su control*. SENASICA, **1995**, pp 1
28. Ross M.H.; *Parasitology Today*. **1990**, 6(4), 125.

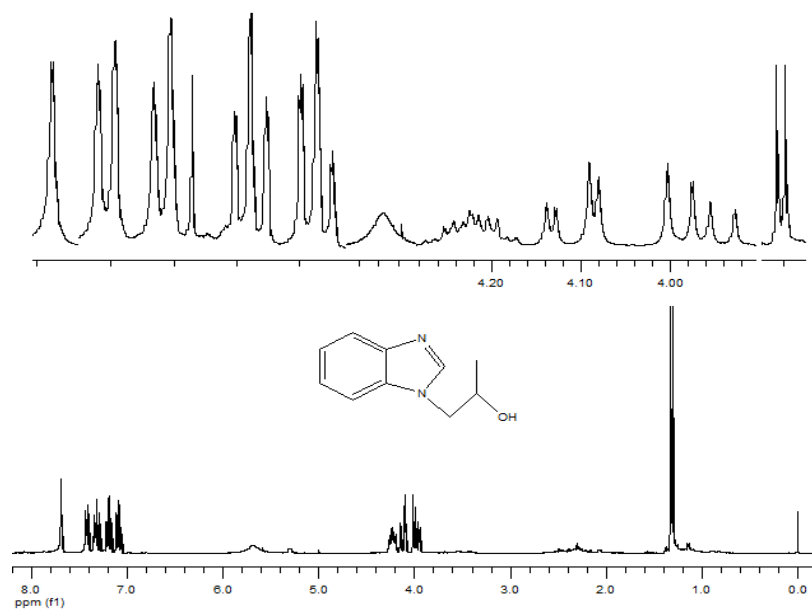
8.0 ANEXO

Compuesto 1: 1-(bencimidazol-1-il)propan-2-ol

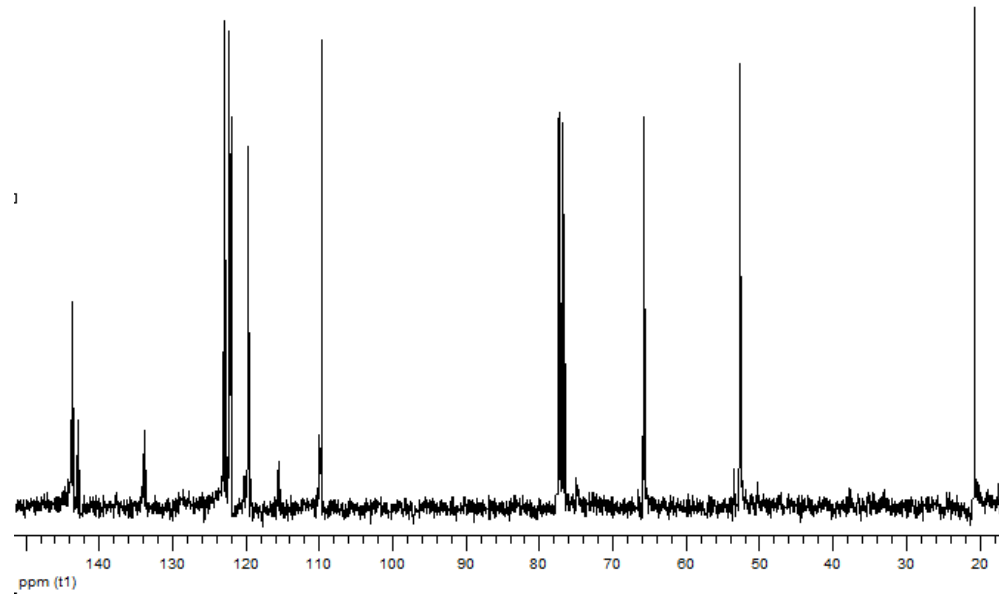
IR



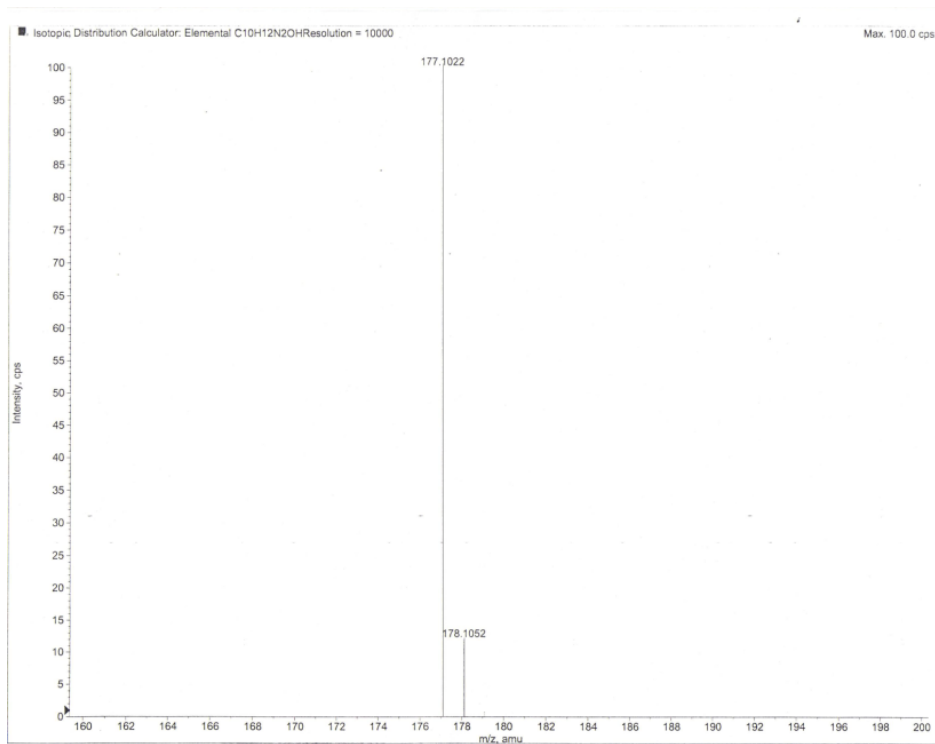
RMN ¹H, CDCl₃, 300MHz



RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz

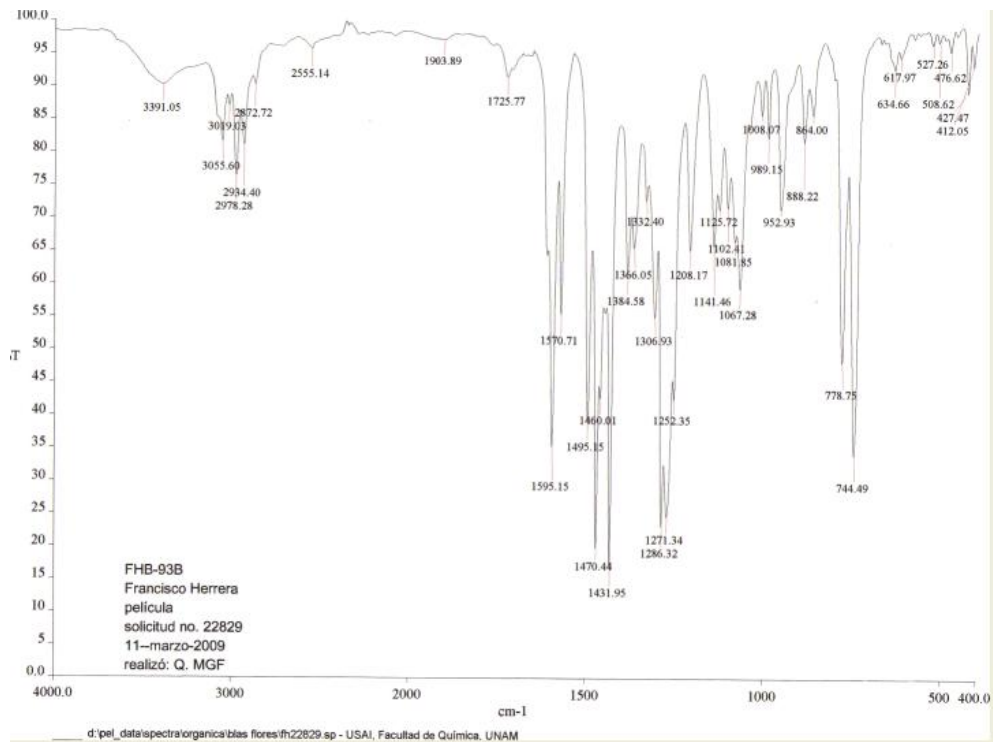


E.M., ESI-TOF

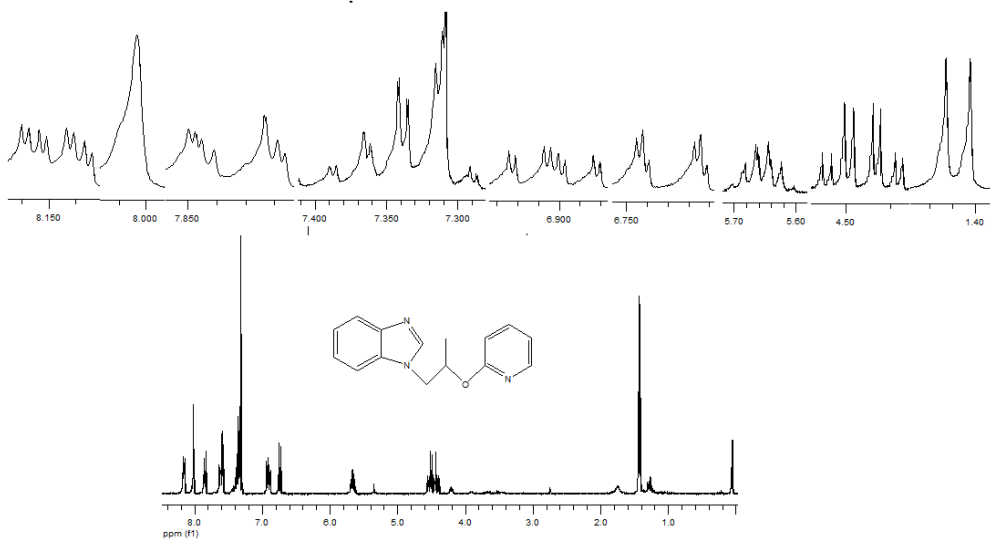


Compuesto 2: 1-(2-(piridin-2-iloxi)propil)bencimidazol

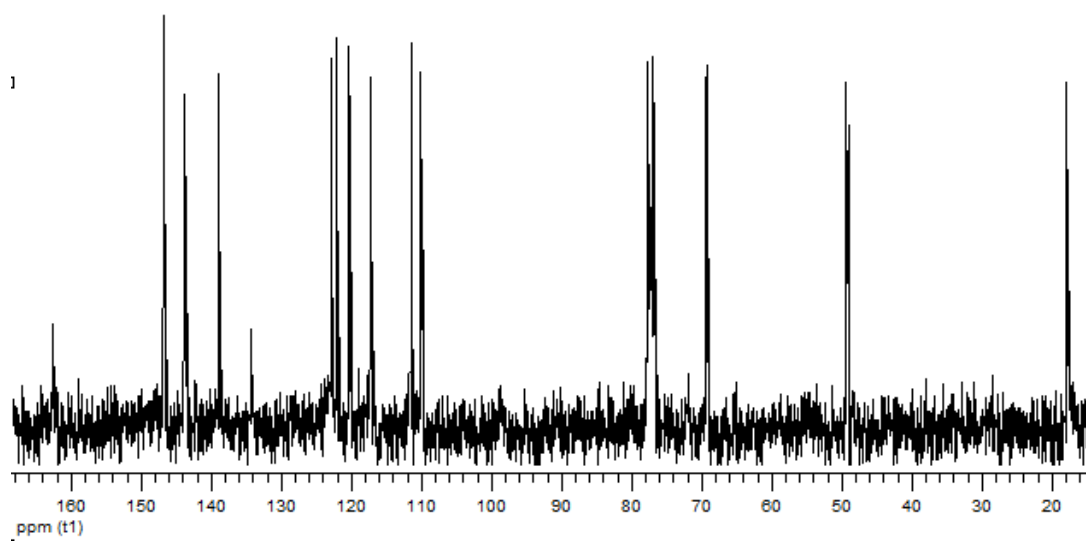
IR



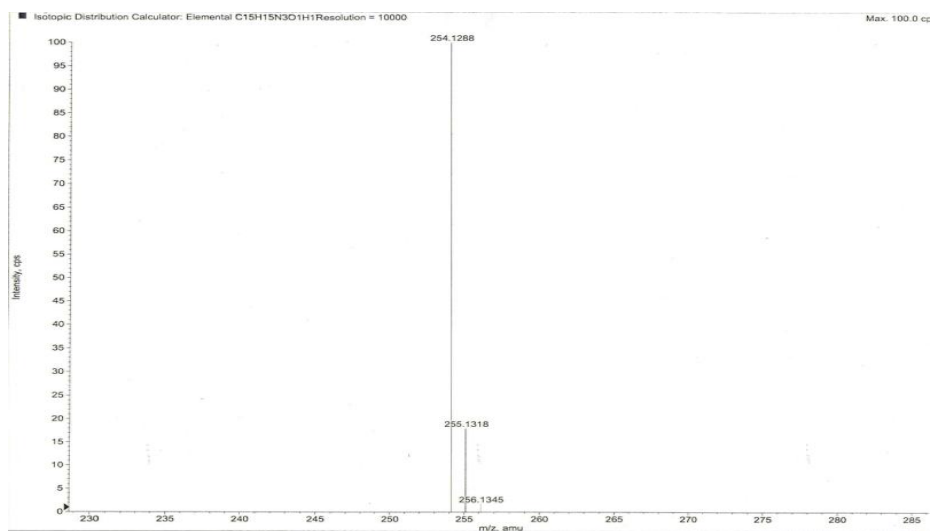
RMN ¹H, CDCl₃, 300MHz



RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz

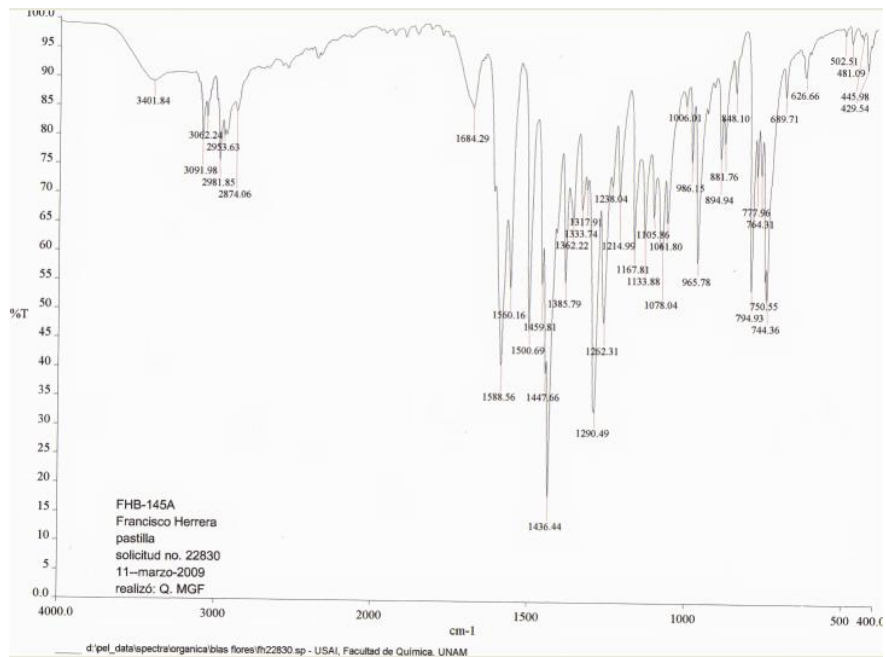


E.M. ESI-TOF

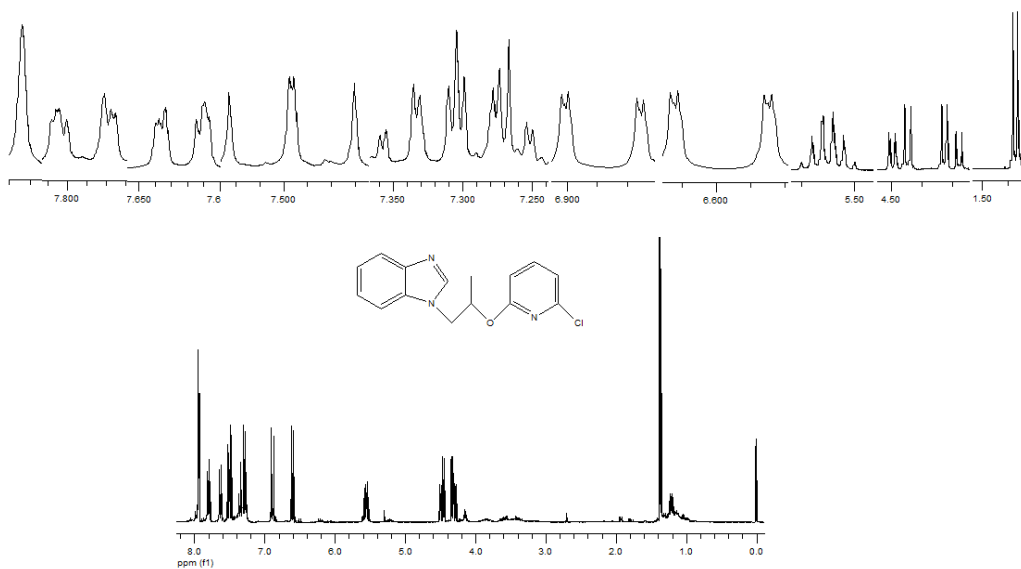


Compuesto 3: 1-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)bencimidazol

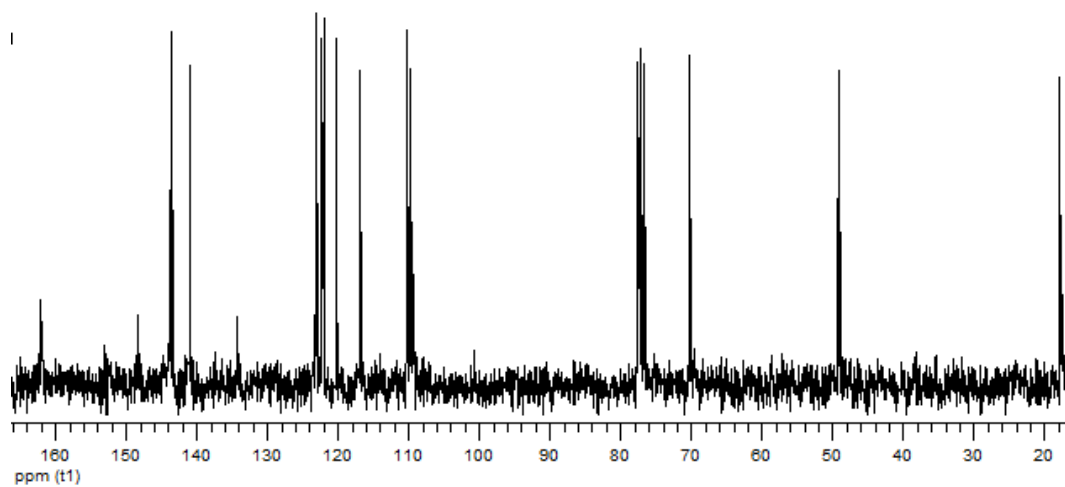
IR



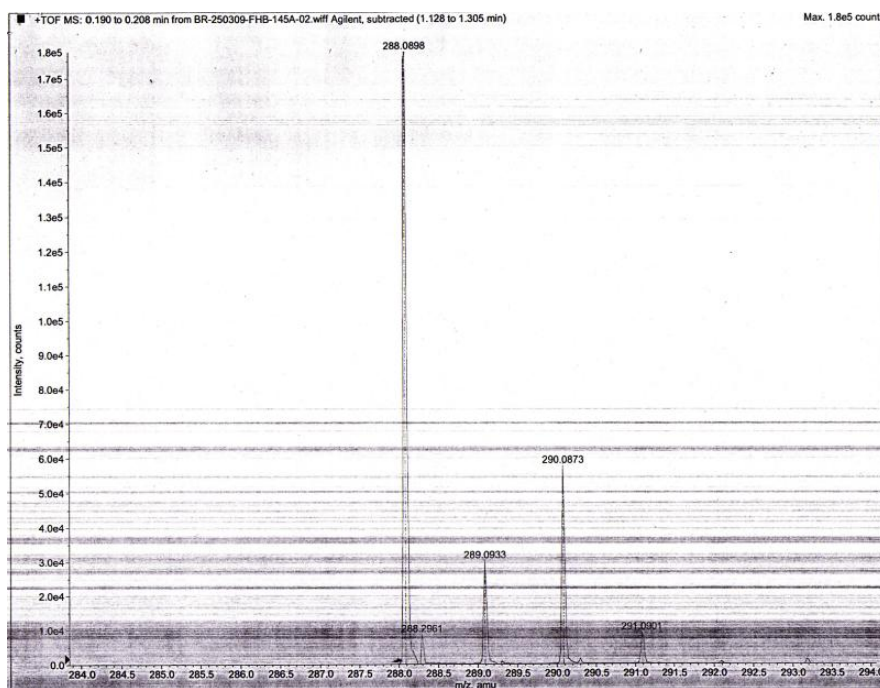
RMN ¹H, CDCl₃, 300MHz



RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz

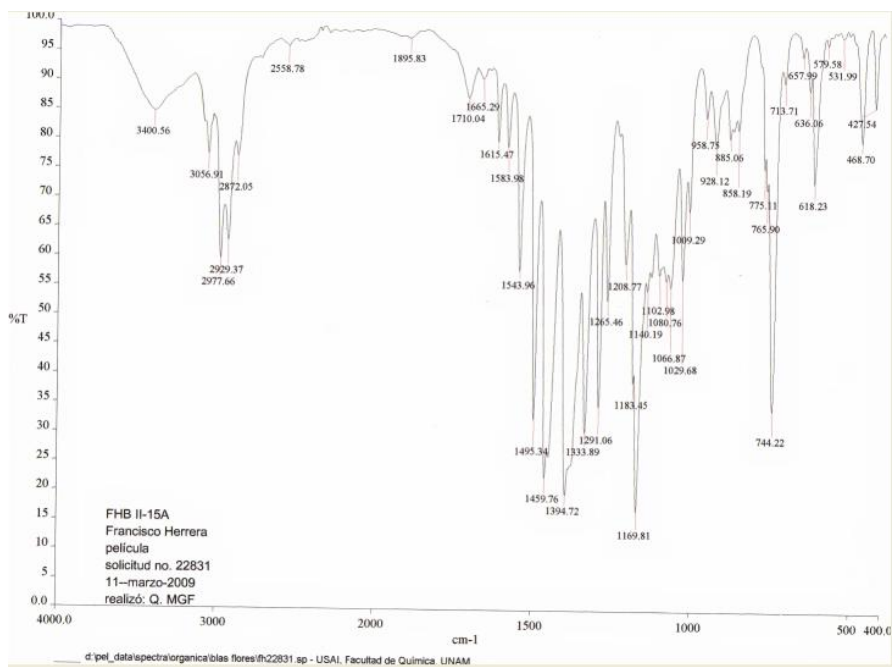


E.M. ESI-TOF

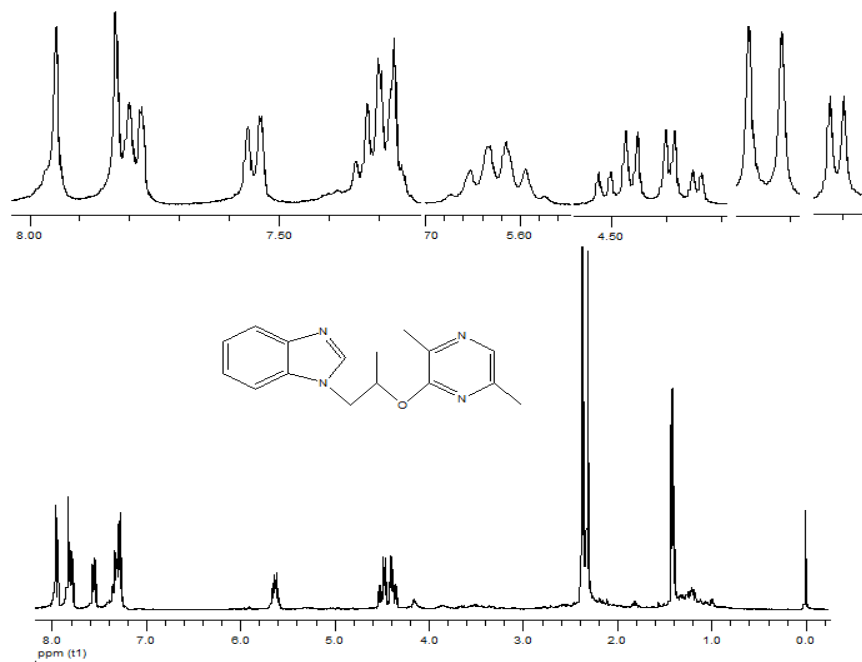


Compuesto 4: 1-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)bencimidazol

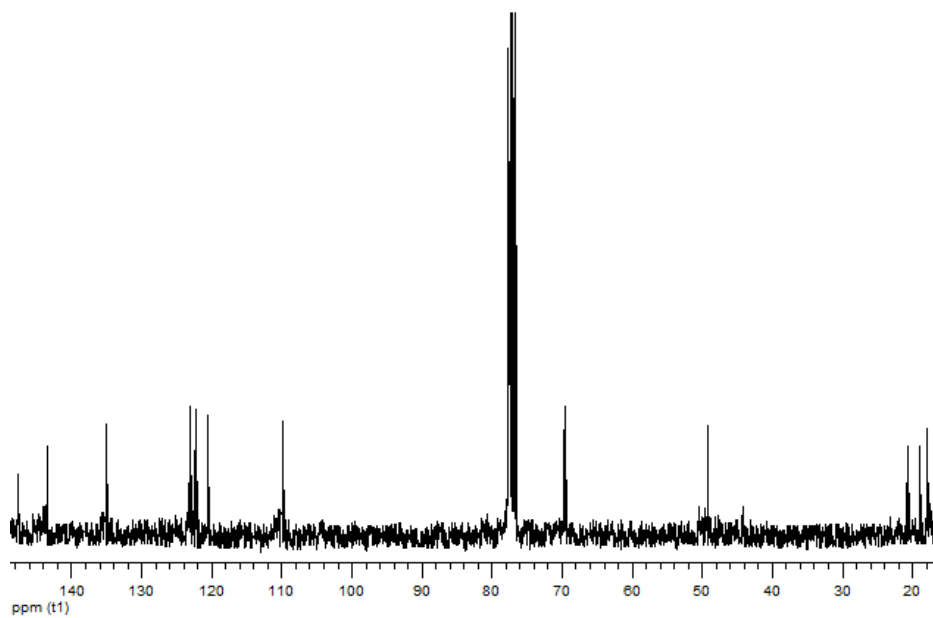
IR



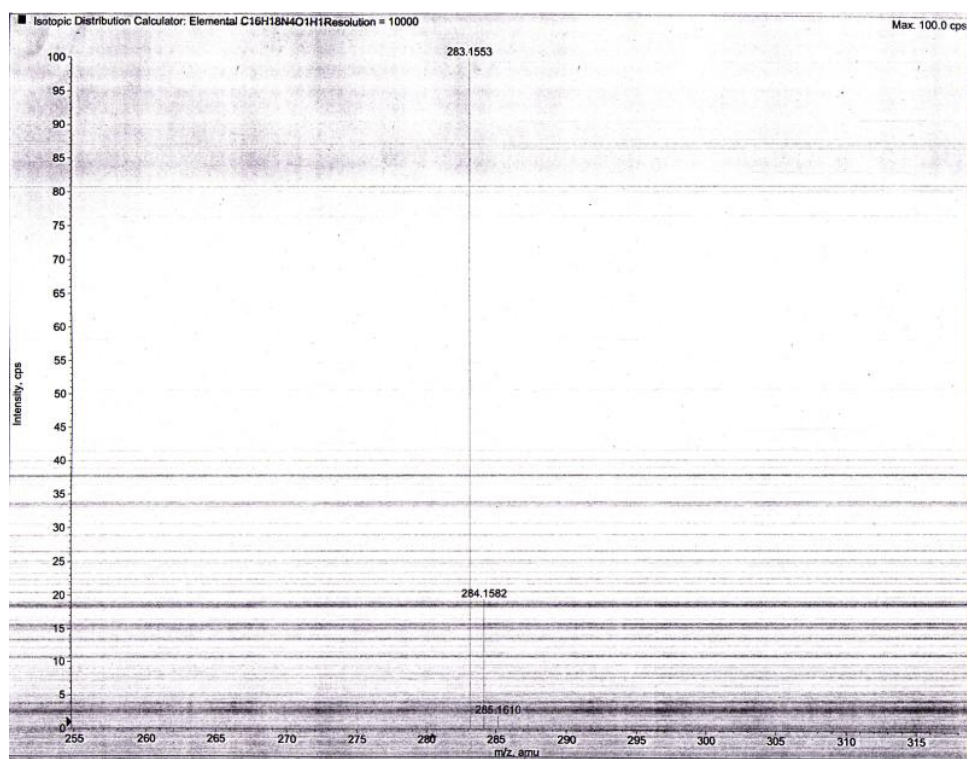
RMN ¹H, CDCl₃, 300MHz



RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz

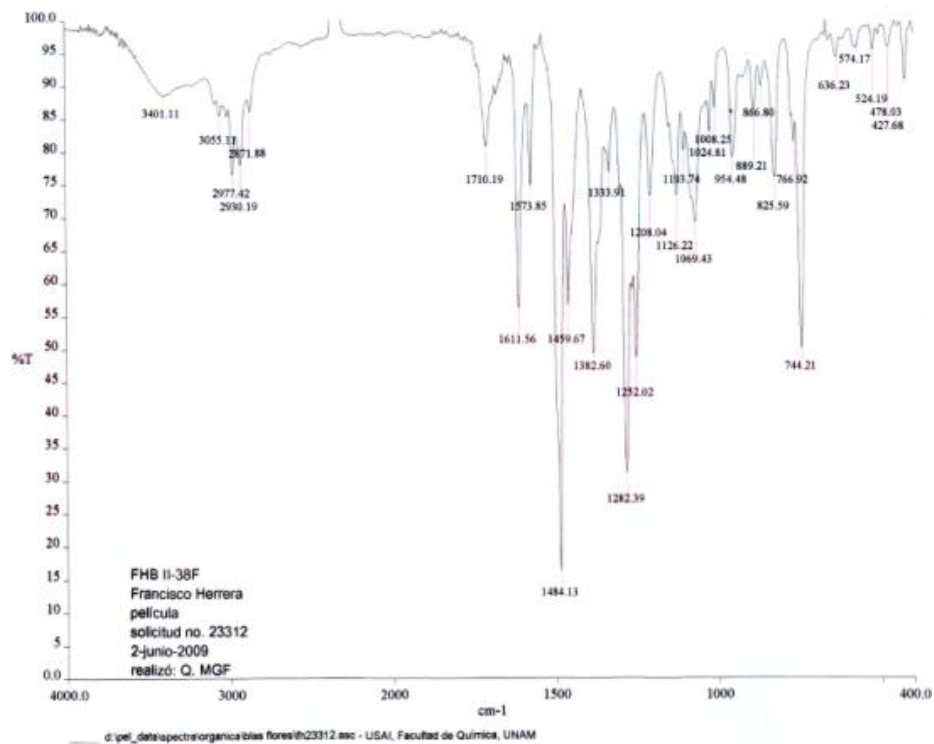


E.M. ESI-TOF

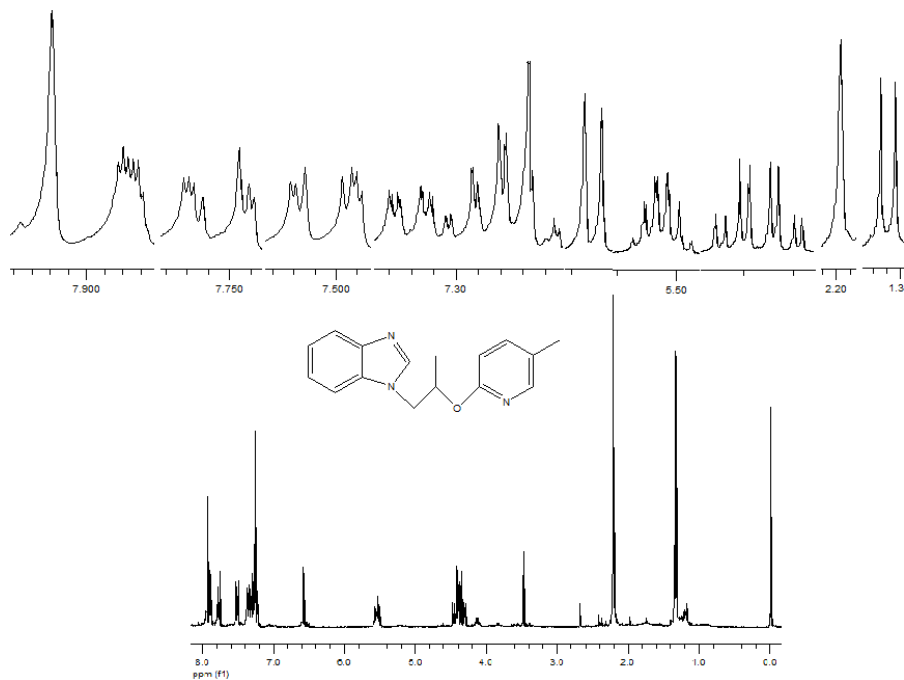


Compuesto 5: 1-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)bencimidazol

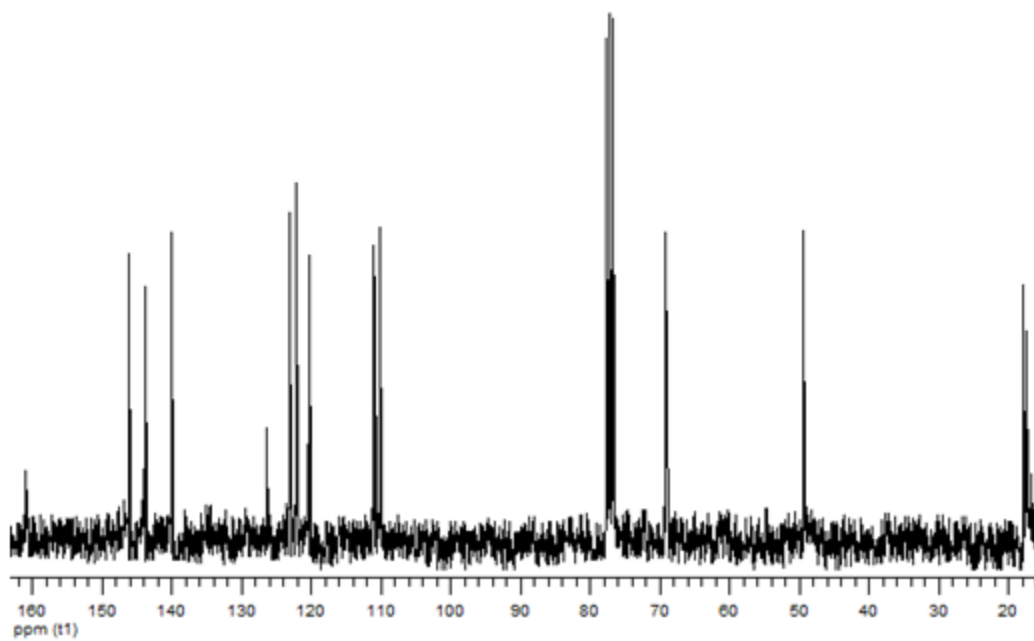
IR



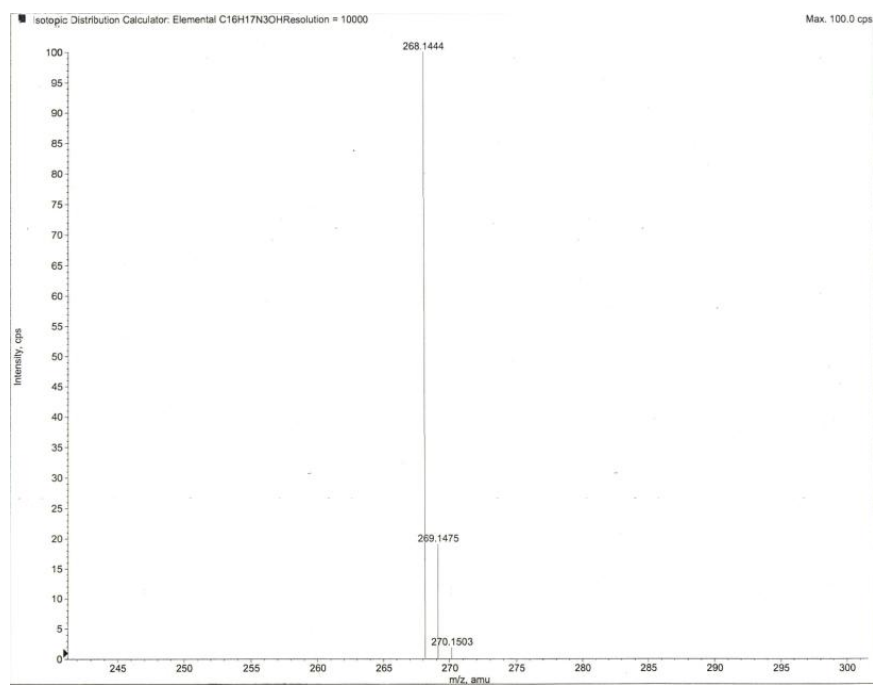
RMN ¹H, CDCl₃, 300MHz



RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz

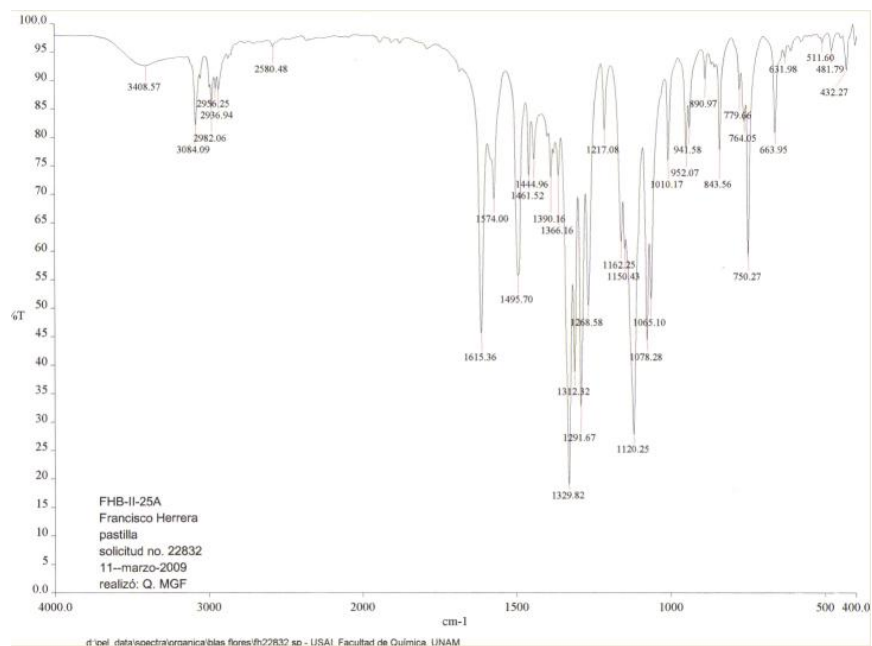


E.M. ESI-TOF

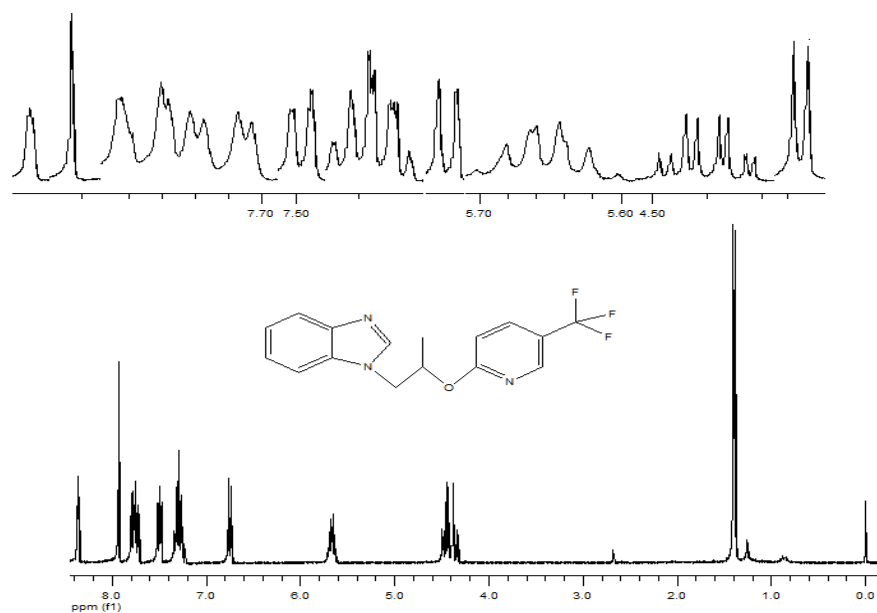


Compuesto 6: 1-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-bencimidazol

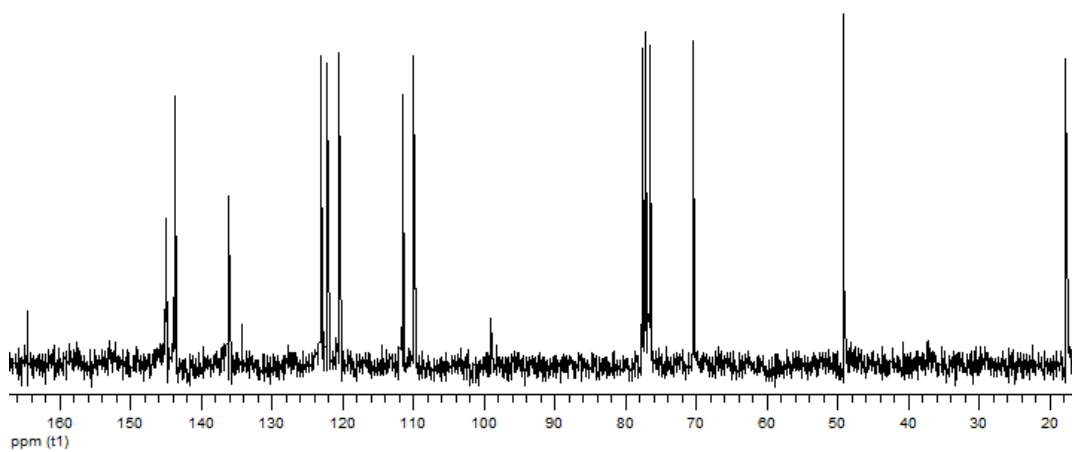
IR



RMN ¹H, CDCl₃, 300MHz



RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz



E.M. ESI-TOF

